



HAL
open science

Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique

Camille Tréhel

► **To cite this version:**

Camille Tréhel. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01168701

HAL Id: dumas-01168701

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01168701>

Submitted on 26 Jun 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.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2015

N° : 30

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par Camille TREHEL

Née le 13 Février 1990, à Bordeaux

le 6 Mars 2015

**GESTION DU RISQUE
DE CONTAMINATION CROISEE
EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

Directeur de thèse : Mme HEUREUDE Catherine

Jury :

Mme OHAYON Céline	Professeur des Universités	Président
Mme HEUREUDE Catherine	Maître de conférences	Directeur
Mme VIEU Emilie	Pharmacien Assurance Qualité	Jury

Remerciements

Membres du jury

A mon Président de Thèse,
Madame Céline OHAYON COURTES,
Merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Egalement merci pour les enseignements que vous m'avez apporté au cours des années de Pharmacie.

A ma Directrice de Thèse,
Madame Catherine HEUREUDE,
Qui m'a fait confiance sur le développement du thème de cette thèse et m'a encouragé. Merci notamment pour vos enseignements relatifs à la Maîtrise des risques en industrie de santé, d'une pédagogie et d'un dynamisme remarquables. Vous m'avez fait découvrir et aimer le domaine de l'Assurance Qualité.

A Emilie VIEU,
D'avoir été présente lors de mon stage de fin d'études et de m'avoir fait partager son expérience ; j'ai apprécié les petits conseils prodigués. Merci d'avoir accepté être membre du jury de ma thèse, du temps de relecture et d'avoir fait le chemin depuis le Lot pour assister à la soutenance.

Mes proches

A ma famille, mes parents, ma sœur et mon frère qui m'ont soutenus, encouragés et supportés tout au long de mes études... tout simplement merci.

A Maxime pour son amour et sa patience pendant ces longues années étudiantes, merci pour l'accueil dans sa belle famille.

Un grand merci à tous mes amis pharmaciens, Anne-So, Cam, Ameline, Arnela, Gwen et Radka, nous avons passé de belles années pharmas. A Chloé ma marraine pour la qualité de ses recommandations.

A mes collègues et amis de stage

Merci à l'ensemble du personnel du site de production Pierre Fabre de Cahors pour votre accueil si chaleureux. A tous ceux que j'ai rencontré dans cette belle région : Sabrina, Esther, Lauriane, Marc et j'en passe, je vous remercie pour ces moments authentiques.

Sommaire

GLOSSAIRE :	7	
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES :	8	
INTRODUCTION	9	
PARTIE 1	CONTAMINATION ET ENJEUX	10
1.	CONTAMINATIONS : DEFINITIONS.....	11
1.1	<i>Contamination croisée</i>	11
1.2	<i>Contamination particulière</i>	13
1.3	<i>Contamination microbiologique ou biocontamination</i>	14
1.4	<i>Contamination chimique</i>	14
2.	RELATION SOURCE / VECTEUR / RECEPTEUR DE CONTAMINATION CROISEE	15
2.1	<i>Les sources</i>	15
2.2	<i>Les vecteurs</i>	16
2.3	<i>Les récepteurs</i>	16
3.	CONSEQUENCES D'UN CAS DE CONTAMINATION CROISEE SUR LA SANTE PUBLIQUE ET SUR L'ENTREPRISE	17
3.1	<i>Santé publique</i>	17
3.2	<i>Entreprise</i>	20
PARTIE 2	GESTION DU RISQUE QUALITE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	23
1.	NOTIONS DE RISQUE ET DE QUALITE.....	24
2.	EXIGENCES REGLEMENTAIRES	26
2.1	<i>Présentation de l'ICH Q9</i>	26
2.2	<i>Présentation du processus général de gestion du risque</i>	27
2.2.1	<i>Initiation du processus de gestion des risques qualité</i>	28
2.2.2	<i>Appréciation du risque</i>	29
2.2.3	<i>Maîtrise du risque</i>	31
2.2.4	<i>Communication sur le risque</i>	32
2.2.5	<i>Revue du risque</i>	32
3.	OUTILS DE GESTION DU RISQUE QUALITE.....	33
3.1	<i>AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité</i>	34
3.1.1	<i>Découpage fonctionnel</i>	35
3.1.2	<i>Analyse des défaillances : causes et effets</i>	35
3.1.3	<i>Analyse de la criticité</i>	35
3.1.4	<i>Actions correctives mises en œuvre</i>	37
3.1.5	<i>Tableau AMDEC</i>	37
3.1.6	<i>Illustration</i>	38
3.2	<i>HACCP : Analyse des risques et maîtrise de points critiques</i>	39
3.2.1	<i>Constituer l'équipe HACCP et délimiter le champ de l'étude</i>	40
3.2.2	<i>Décrire le produit ou procédé</i>	40

3.2.3	Identifier l'utilisation attendue.....	40
3.2.4	Etablir le diagramme des opérations.....	40
3.2.5	Confirmer sur site le diagramme des opérations	41
3.2.6	Principe 1: Analyse des dangers, détermination des causes et identification des mesures de maîtrise ..	41
3.2.7	PRINCIPE 2 : Déterminer les points de contrôle critiques (CCP)	41
3.2.8	PRINCIPE 3 : Etablir les limites critiques	42
3.2.9	PRINCIPE 4 : Mettre en place un système de surveillance des CCP	42
3.2.10	PRINCIPE 5 : Elaborer des actions correctives pour les CCP non maîtrisés.....	42
3.2.11	PRINCIPE 6 : Etablir des procédures de vérification de l'efficacité du fonctionnement du système HACCP	43
3.2.12	PRINCIPE 7 : Etablir un système de documentation	43
3.2.13	Illustration	43
3.3	HAZOP : Analyse de risque et d'opérabilité.....	44
3.3.1	Choix des mots clés.....	44
3.3.2	Choix des paramètres	44
3.3.3	Etude des déviations.....	45
3.3.4	Moyens de détection et barrières de sécurité.....	46
3.3.5	Actions correctives	46
3.3.6	Illustration	46
3.4	Arbre des défaillances : AdF.....	47
3.4.1	Construction de l'arbre.....	48
3.4.2	Exploitation de l'arbre	49
3.4.3	Illustration	50
3.5	Analyse préliminaire des risques : APR.....	51
3.5.1	Identification de l'éventualité d'apparition d'un risque	51
3.5.2	Evaluation qualitative des conséquences possibles sur la santé publique	51
3.5.3	Classement du danger en combinant la gravité et la fréquence	51
3.5.4	Identification des mesures correctives possibles	52
3.5.5	Illustration	52
3.6	Classement et filtration des risques ou "Risk ranking and filtering".....	53
3.7	Méthodes de base simple.....	55
3.8	Outils statistiques complémentaires.....	55
4.	INTERET DE LA GESTION DES RISQUES DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	56
4.1	Avantages	56
4.2	Limites.....	58
PARTIE 3	ANALYSE DU RISQUE DE CONTAMINATION CROISEE.....	59
1.	DIFFERENTES SOURCES DE CONTAMINATION CROISEE	61
1.1	Différentes causes tout au long du flux produit.....	61
1.2	Application des 5 M en production	63
1.2.1	Main d'œuvre	64
1.2.2	Matière	65

1.2.3	Matériel	65
1.2.4	Milieu	66
1.2.5	Méthode	67
2.	CAS CONCRET : ANALYSE DE RISQUE AMDEC DES CONTAMINATIONS CROISEES AU SEIN DU SERVICE PRODUCTION D'UN SITE MULTIPRODUITS	68
2.1	<i>Découpage fonctionnel</i>	68
2.1.1	Description du produit et de son utilisation	68
2.1.2	Diagramme des opérations de production	69
2.1.3	Analyse des défaillances	70
2.2	<i>Analyse de la criticité</i>	71
2.2.1	Elaboration d'une grille de cotation et tableau de calcul de la criticité (seuils)	71
2.2.2	Classification des risques dans un tableau AMDEC	72
2.3	<i>Actions correctives mises en œuvre</i>	74
PARTIE 4	MAITRISE DU RISQUE DE CONTAMINATION CROISEE	75
1.	MILIEU ET MATERIEL	77
1.1	<i>Maîtrise de l'environnement</i>	78
1.1.1	Conception des locaux	78
1.1.2	Zones à Atmosphère Contrôlée : ZAC	81
1.1.3	Système de traitement de l'air	82
1.1.4	Les sas	83
1.2	<i>Matériel</i>	84
1.2.1	Nettoyage	84
1.2.2	Identification	85
2.	MATIERES	85
2.1	<i>Identification, traçabilité</i>	85
2.2	<i>Gestion des rejets de production</i>	85
2.3	<i>Contrôles en cours de process (IPC)</i>	86
2.4	<i>Échantillonnage</i>	86
3.	MAIN-D'ŒUVRE	87
3.1	<i>Flux personnel</i>	87
3.2	<i>Règles d'hygiène et d'habillement</i>	87
3.3	<i>Formation, qualification</i>	88
4.	METHODES	89
4.1	<i>Gestion des flux de production</i>	89
4.2	<i>Contrôles avant la mise en œuvre des composants</i>	90
4.3	<i>Calcul de rendement</i>	91
4.4	<i>Nettoyage et Validation de nettoyage</i>	93
4.4.1	Le nettoyage	93
4.4.2	Les 10 principes du nettoyage à respecter	95
4.4.3	Exigences réglementaires	95

4.4.4	La validation du nettoyage ¹⁶	96
4.4.5	Revue du risque	99
4.5	<i>Procédure de vide de ligne et vérification</i>	100
4.5.1	Définition du vide de ligne	100
4.5.2	Quand effectuer un vide de ligne ?.....	101
4.5.3	Comment effectuer les vides de ligne ?.....	102
4.5.4	Qui réalise le vide de ligne ?	106
4.5.5	Documentation	106
4.5.6	Revue du risque	111
CONCLUSION		113
BIBLIOGRAPHIE		114

Glossaire :

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

ICH : International Conference on Harmonisation

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets, et de leur Criticité

HACCP : Analyse des risques et maîtrise des Points Critiques

CCP : Control Critical Point ou points critiques de contrôle

HAZOP : Analyse de risques et d'Opérabilité

APR : Analyse Préliminaire des Risques

AdD : Arbre des Défaillances

AC : Article de Conditionnement

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

CSP : Code de la Santé Publique

GMP : Good Manufacturing Practices ou Bonnes Pratiques de Fabrication Européennes

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

LD : Ligne Directrice

VDL : Vide de Ligne

IPC : In Process Control

SF : semi-fini (comprimés, gélules, capsules molles, ...)

AFNOR : Association Française de Normalisation

Liste des tableaux et figures :

Figure 1 : Triangle de la contamination

Figure 2 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique

Figure 3 : Analyse de risque AMDEC du risque d'explosion par le stockage de bouteilles de gaz inflammables

Figure 4 : Analyse de risque HACCP du risque d'explosion par le stockage de bouteilles de gaz inflammables

Figure 5 : Analyse de risque HAZOP du risque d'explosion par le stockage de bouteilles de gaz inflammables

Figure 6 : Analyse de risque par arbre des défaillances du risque d'explosion par le stockage de bouteilles de gaz inflammables

Figure 7 : Analyse de risque APR du risque d'explosion par le stockage de bouteilles de gaz inflammables

Figure 8 : Analyse du risque d'explosion par le stockage de bouteilles de gaz inflammables selon la méthode « risk ranking and filtering »

Figure 9 : Flux de production dans une industrie pharmaceutique

Figure 10 : Principales causes de contaminations croisées tout au long du flux produit

Figure 11 : Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée

Figure 12 : Diagramme des opérations de production

Figure 13 : Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée en conditionnement

Figure 14 : Grille de cotation pour l'analyse de risque contamination croisée

Figure 15 : Tableau de calcul de la criticité du risque de contamination croisée

Figure 16 : Classification du risque de contamination en fonction des seuils de criticité

Figure 17 : Tableau AMDEC : risque de contamination croisée en conditionnement

Figure 18 : Mesures de maîtrise du risque de contamination croisée proposées par les Good Manufacturing Practices

Figure 19 : Exemples d'opérations qui doivent être réalisées dans les différentes classes d'après la LD1 des BPF

Figure 20 : Diagramme des opérations d'un vide de ligne total pour une ligne de conditionnement de formes sèches

Figure 21 : Exemple de fiche de vide de ligne et de nettoyage de routine d'une ligne de conditionnement primaire de mise en pilulier de formes sèches

Figure 22 : Poster méthodologique du vide de ligne sur une ligne de conditionnement primaire de mise en pilulier de formes sèches

INTRODUCTION

Tout au long du cycle de vie du médicament, la protection du patient reste la priorité pour les industries de santé. En effet, les produits de santé doivent répondre aux exigences essentielles de qualité, de sécurité et d'efficacité. Le risque « zéro » n'existant pas, l'industrie pharmaceutique fait face à de nombreux risques pouvant altérer la qualité du médicament ainsi que sa sécurité, ce qui pourrait porter atteinte à la santé publique. Dans certains cas, la survie de l'entreprise peut être également menacée. Face à de tels enjeux, les entreprises se dotent d'un système de management des risques conformément aux bonnes pratiques de fabrication. Les dispositions de gestion du risque qualité (ICH Q9) définies en partie III des BPF, permettent d'anticiper les dangers potentiels qui menacent l'entreprise. L'application correcte de ses dispositions permet d'assurer la protection des patients et la pérennité de l'entreprise.

La contamination d'un produit par un autre ou contamination croisée, peut survenir à toutes étapes de la vie du médicament, ce qui représente un risque majeur pour les industriels. En vue d'un tel risque, les GMP ont notamment été mises à jour récemment dans le but d'améliorer la prévention des contaminations croisées.

Les sources de contamination croisée sont multiples. Elles peuvent être liées à des défaillances d'origine technique ou organisationnelle : problèmes de nettoyage, de conception des locaux, de maîtrise des flux, de conditionnement...

Par conséquent, il est essentiel de maîtriser les risques de contamination croisée, ce qui implique de savoir comment les détecter. Une démarche rigoureuse et l'utilisation d'outils adaptés sont nécessaires pour aborder ces problèmes et les résoudre de façon efficace et durable.

A travers ce document, nous définirons la contamination croisée, son impact sur le patient et sur l'entreprise concernée.

Nous aborderons ensuite les principes généraux de la gestion du risque qualité dans l'industrie pharmaceutique pour satisfaire aux exigences réglementaires. Nous développerons les différentes sources des contaminations croisées tout au long de la chaîne du médicament, et plus particulièrement dans un cas concret au sein d'un service de conditionnement.

Enfin, les moyens de maîtrise de la contamination en relation avec les exigences des BPF seront détaillés dans une dernière partie.

PARTIE 1

Contamination et Enjeux

1. CONTAMINATIONS : Définitions

On entend par contamination « l'introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport » (BPF chapitre II).

La contamination entraîne donc un défaut dans la qualité du produit fini ; ainsi, le médicament ne répond plus aux exigences essentielles du dossier d'AMM, à savoir : qualité, sécurité et efficacité.

Tout au long de sa vie, le médicament est exposé à plusieurs sources de contamination. Afin d'apporter sur le marché un produit conforme aux exigences réglementaires, la contamination doit être maîtrisée par des moyens de lutte.

Il existe plusieurs types de contamination :

- contamination **croisée** : d'un produit ou d'un composant par un autre
- contamination **particulaire**,
- contamination **microbiologique**,
- contamination **chimique**.

1.1 Contamination croisée

La contamination croisée ou « cross contamination » se définit comme étant l'introduction d'un produit (substance active, excipient, articles de conditionnements primaires et secondaires, produit semi-fini, etc.) dans une autre production pharmaceutique, de la matière première réceptionnée jusqu'au produit fini conditionné ¹⁰.

Selon les Bonnes pratiques de fabrication (N°2014/1 bis), la contamination croisée se définit comme ¹¹ :

- la « contamination d'un produit par un autre » (BPF partie I), ou encore
- la « contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit » (BPF partie II).

Le terme anglais « mix-up » est aussi couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique, sans que les référentiels pharmaceutiques en donnent une définition officielle. « Mixups », dans les bonnes pratiques de fabrication européennes (GMP : Good Manufacturing Practices) se rapproche des synonymes « mélange » ou « confusion ».

On peut distinguer deux types de contamination croisée :

- la **contamination successive** : lorsque les équipements ne sont pas dédiés ; c'est-à-dire qu'un équipement est utilisé pour fabriquer plusieurs produits différents. Un résidu du précédent produit reste dans l'équipement et vient contaminer la fabrication suivante.
- la **contamination simultanée** : lorsque plusieurs produits différents sont fabriqués de façon simultanée dans des zones proches. Le personnel et le matériel peuvent être à l'origine d'une telle contamination en transportant le produit d'une zone vers une autre, d'où l'intérêt de la maîtrise des flux.

Pendant la fabrication, « ce risque de contamination croisée accidentelle a pour origine la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols ou organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs... » (BPF Chapitre 5.18).

Ceci concerne essentiellement la contamination croisée lors de l'étape de mise en forme galénique du médicament (fabrication). On peut apparenter la contamination croisée ici comme la présence non visible à l'œil nu d'un produit étranger (ex : pollution par des poussières pharmaceutiques).

Cette définition concernant l'étape de fabrication, est à compléter en ajoutant que le risque de contamination croisée lors de l'étape de conditionnement notamment, peut être un mélange de composants de lots différents. Cela concerne :

- **Les articles de conditionnement** :

Les contaminations croisées peuvent concerner les AC primaires et secondaires. Par exemple, on retrouvera dans ce cas la présence d'une notice jointe à un produit ne lui correspondant pas, ou encore un étui renfermant un blister inadéquat.

- **La documentation** :

Le dossier de lot est le document maître de la production d'un lot de médicament. Il retrace l'historique des étapes de fabrication et de conditionnement. La substitution ou le mélange d'une feuille du dossier du lot de médicament A avec une autre feuille du

dossier du lot de médicament B est considéré comme une contamination croisée. S'il est mis en évidence un problème dans un lot fabriqué lors de sa commercialisation, alors le dossier constitue l'unique source d'informations permettant d'enquêter.

- Les **semi-finis** (comprimés, gélules, capsules, solution vrac, ...) :

Sur les lignes dites « non dédiées », un vide de ligne mal réalisé, entre deux productions de médicaments différents, peut laisser des gélules de l'ancienne production dans la trémie d'alimentation de la remplisseuse. Ces anciennes gélules se retrouveront mélangées aux gélules de la nouvelle production. Il est aisé de comprendre la gravité de ce type de contamination croisée.

- Le **personnel** :

Des vêtements mal adaptés peuvent permettre le relargage de particules de produits d'une production précédentes.

1.2 Contamination particulaire

La contamination particulaire concerne à la fois les particules inertes (fibres de vêtements, particules de matières premières, de matériels...) et les particules biologiques (cheveux, peau, débris végétaux et animaux...). En fait, la contamination particulaire représente toutes les substances qui n'entrent pas dans la composition du médicament.

La contamination particulaire est essentiellement véhiculée par l'air ambiant qui récupère les particules après contact avec les produits, le personnel, le matériel environnant. Les contaminants en suspension dans l'air, se déplacent plus ou moins librement et se retrouvent dans les gaz de production, les liquides, en mélange dans les poudres, sur les surfaces, etc. Ce type de contaminant est souvent qualifié de poussières.

Le comptage des particules en suspension dans l'air, à l'aide d'un compteur de particules, permet de détecter ce type de contamination. Pour une taille de particules données, il existe un nombre maximal de particules par unité de volume en fonction du classement de la zone de travail.

1.3 Contamination microbiologique ou biocontamination

Selon la norme ISO 14698-1 : 2003, la biocontamination est la « contamination d'une matière, d'un appareil, d'un individu, d'une surface, d'un liquide, d'un gaz ou de l'air par des particules viables ».

La contamination microbiologique provient des organismes vivants tels que les levures, les moisissures, les bactéries et les virus qui dans des conditions qui leur sont favorables (température, humidité, pH, apport nutritif, etc.) se développent et se multiplient rapidement pour coloniser des surfaces. Ces micro-organismes se fixent sur des particules qui elles-mêmes se déposent sur les surfaces des équipements et locaux. Par conséquent, plus l'environnement a une contamination particulaire élevée et plus il présente un risque élevé de contamination microbiologique.

Ces microorganismes peuvent être détectés et quantifiés par des techniques de microbiologie (empreinte sur support gélosé, frottis,...).

1.4 Contamination chimique

L'origine de la présence d'un contaminant chimique dans un produit pharmaceutique est variée. La contamination chimique se fait par les substances actives, les excipients, les produits intermédiaires et les agents de nettoyage.

La plupart des contaminations chimiques ont pour origine une contamination croisée. La contamination chimique croisée se définit comme le transfert d'une certaine quantité d'un médicament manipulé auparavant dans la préparation en cours de fabrication. Une substance active A devient contaminant lorsqu'elle est retrouvée dans un produit pharmaceutique B, cela peut provenir d'un nettoyage inefficace entre les deux produits A et B par exemple.

Pour espérer détecter ces contaminants chimiques, des méthodes d'analyse sont utilisées en laboratoire de contrôle. Certaines méthodes d'analyse, certains essais de ces composés chimiques sont décrits dans les diverses pharmacopées. Ces contaminants font l'objet d'un suivi quantitatif car il est possible de calculer des critères d'acceptation pour chaque type de contaminants chimiques. Néanmoins, tous les contaminants chimiques ne seront pas détectés.

2. Relation source / vecteur / récepteur de contamination croisée

La contamination croisée résulte de la relation directe ou indirecte entre ces trois éléments formant un triangle de la contamination : sources, vecteurs et récepteurs ¹², comme représenté dans la figure 1 ci-dessous.

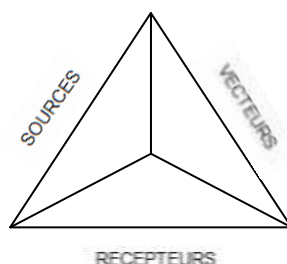


Figure 1 : Triangle de la contamination

Cette relation est au cœur des mécanismes qui génèrent les phénomènes de contamination croisée. Celle-ci est issue d'interactions plus ou moins complexes, sachant que ces notions ne sont pas figées mais plutôt interactives.

2.1 Les sources

Les sources de contamination croisée sont les matières étrangères à la composition du produit fini en cours de fabrication, mais provenant d'une autre production sur le site. Cela peut être des matières premières (substances actives ou excipients), ou des produits semi-finis.

Les matières premières (substances actives et excipients) peuvent se répartir en plusieurs catégories selon leur pouvoir contaminant ¹² :

- contaminant **critique** : substance très active et toxique

On cite certains produits biologiques, produits sensibilisants à faible dose. Ces produits sont susceptibles d'engendrer des effets indésirables à dose très faible.

- contaminant **majeur** :

Ces produits peuvent engendrer également des effets indésirables mais à dose plus élevée. Plus particulièrement, ce sont des produits susceptibles de provoquer des interactions médicamenteuses.

- contaminant **mineur** : substance dénuée de toxicité, n'altérant pas les caractéristiques, ni la stabilité du médicament.

2.2 Les vecteurs

Les vecteurs sont les supports ou moyens susceptibles de véhiculer la contamination d'un produit à un autre.

Ils comprennent :

- le **personnel** évoluant dans les ateliers, via les tenues de travail ou directement à la surface corporelle exposée,
- le **matériel** via le transfert d'une zone à une autre, via un défaut de nettoyage,
- les **emballages** : contenants de matières premières et pollution des AC primaires,
- l'**air** ambiant : vecteur essentiel de contamination croisée par les pulvérulents,
- les **fluides** : eau et gaz.

2.3 Les récepteurs

De la même manière que les sources peuvent se distinguer par leur pouvoir contaminant, les récepteurs peuvent se distinguer par leur sensibilité à la contamination :

- selon l'état d'avancement dans le processus de fabrication : un produit intermédiaire est généralement plus sensible qu'un produit vrac,
- selon la finalité du médicament fabriqué : mode d'administration, objectif thérapeutique, sensibilité du patient, etc,
- selon la stabilité ou la compatibilité des substances actives avec les agents contaminants.

Les efforts et les moyens à déployer pour maîtriser la contamination croisée sont fonction du niveau de garantie de non-contamination recherchée. Une des premières étapes pour analyser le risque de contamination croisée est donc de procéder à l'étude des caractéristiques des produits manipulés sur le site industriel.

3. Conséquences d'un cas de contamination croisée sur la santé publique et sur l'entreprise

3.1 Santé publique

Les conséquences sanitaires d'une contamination croisée prennent effet lorsque le médicament est libéré dans son circuit de distribution (hôpitaux, pharmacies d'officine, patients). La gravité des conséquences dépend alors du moment auquel on détectera le cas de contamination croisée.

- **Effets sur la santé**

Pour le patient, un médicament doit garantir qualité, sécurité et efficacité. La contamination croisée entraîne une modification du niveau de qualité du produit et donc peut avoir un impact sur la sécurité du patient en déclenchant une erreur thérapeutique. Ce défaut peut se traduire dans certaines conditions, selon le taux de contaminant transféré par :

- une altération de l'effet pharmacologique prévu (diminution ou augmentation de l'effet),
- l'apparition d'un effet pharmacologique ou toxique indésirable,
- une sensibilisation (allergie)
- une modification de la stabilité ¹².

Aucun de ces phénomènes n'est acceptable car les conséquences peuvent aller jusqu'à la mort du patient (exemple d'un choc anaphylactique – réaction allergique grave).

- **Critères de gravité**

Les conséquences sur la santé des patients peuvent être désastreuses selon la nature des produits, la voie d'administration et la durée du traitement. L'industrie pharmaceutique doit prendre en compte ces facteurs dans son analyse de risque de contamination croisée.

Les médicaments à risque majeur en cas de contamination croisée sont les médicaments injectables et les médicaments administrés à fortes doses ou pendant une longue période ¹¹.

Des orientations sont données par le guide des BPF (chapitre 5.18). Il y a lieu de prendre en compte :

- la nature du produit

L'importance du risque varie selon le type de contaminant et du produit contaminé. Il faut considérer les classes thérapeutiques ou pharmacologiques des médicaments fabriqués sur le site. Parmi les contaminants les plus dangereux, on cite les substances hautement sensibilisantes, les préparations biologiques contenant des organismes vivants (vaccins), certaines hormones, les cytotoxiques ou d'autres médicaments hautement actifs.

Un risque de niveau critique est attribué pour les agents hautement sensibilisants tels que la pénicilline – antibiotique de la classe des beta-lactamines. L'allergie est une contre-indication formelle chez les sujets qui y sont sensibles ; elle se manifeste dès la présence de traces.

- la voie d'administration :

L'effet d'une contamination croisée est majoré pour la voie injectable.

- la durée du traitement :

L'effet est à priori plus important pour les traitements de longue période.

L'effet dose est un autre élément à considérer ; deux cas sont à envisager : soit le produit contaminant est hautement actif, soit le produit contaminé est administré à forte dose (nombre de prises journalières important, masse unitaire de prise importante).

- **Faits d'actualité** ¹³

Il faut envisager aussi le cas du patient gravement malade qui ingère un médicament autre que celui qu'il prend quotidiennement et qui lui est pourtant vital. Pour illustrer cet exemple on peut citer un fait d'actualité, « l'affaire Furosémide TEVA » (laboratoire génériqueur), qui aurait pu devenir une catastrophe sanitaire.

En juin 2013, une patiente cardiaque traitée sous Furosémide TEVA (Lasilix® : diurétique) se plaint à son pharmacien de somnolences inhabituelles. L'alerte est lancée : des comprimés de Furosémide pourraient être remplacés ponctuellement dans les blisters par des comprimés de Zoplicone (Imovane® : somnifère). Les sources de cette contamination croisée peuvent être multiples : erreur de conditionnement de la part du laboratoire, erreur de prise du patient, introduction volontaire par un tiers, etc.

Cette substitution peut entraîner non seulement un risque de somnolence, mais aussi un manque d'effet diurétique.

- Zopiclone

C'est un somnifère qui induit en quelques minutes une somnolence puis le sommeil.

Son effet dure quelques heures, parfois un ou deux jours chez les personnes âgées ou sensibles. Il ne présente pas d'autres risques immédiats que ceux directement liés à son action somnifère. Ces risques sont notamment :

- chutes et leurs conséquences : fractures et traumatismes,
- pour les conducteurs de véhicules : somnolence pouvant entraîner des accidents de la circulation.

Pour les patients déjà traités par des somnifères ou tranquillisants, la somnolence induite sera majorée, et il existe un risque de coma.

- Furosémide

L'arrêt du traitement par Furosémide peut entraîner une augmentation des œdèmes ou leur récurrence ou favoriser une poussée d'insuffisance cardiaque. Le manque de l'effet diurétique (effet recherché) chez le patient atteint de pathologie cardiaque peut entraîner la mort.

Dans cette affaire, plusieurs cas de pharmacovigilance ont été signalés à l'Agence du Médicament (ANSM) pour des patients dont le traitement comportait le Furosémide incriminé. Une enquête judiciaire a même été ouverte suite au décès d'un patient de 91 ans.

Bien que l'alerte fût finalement clôturée, mettant en cause la négligence d'une patiente, l'affaire aurait pu prendre un autre tournant. En effet, le Furosémide est un médicament largement prescrit dans le domaine public, et plus particulièrement chez les personnes âgées, l'impact sanitaire en termes de nombre de victimes aurait pu être conséquent. La personne âgée est un patient à risque car faible physiologiquement, l'effet d'un excès de somnifère pourrait être dramatique. De plus, ce type de population détient souvent bien plus d'un traitement sur l'ordonnance, on imagine aisément les interactions médicamenteuses pouvant se produire.

Bien que la sécurité du patient soit l'objectif prioritaire pour les industries de santé, il faut aussi veiller à la pérennité de l'entreprise. Or une contamination croisée, surtout lorsqu'elle atteint le domaine public, peut avoir de lourdes conséquences pour l'entreprise mise en cause.

3.2 Entreprise

La contamination croisée est la plus redoutée par les industriels. Les retombées d'une telle contamination sont de type sanitaire et économique. Sans oublier le discrédit qui est jeté sur la qualité de la production de l'industrie pharmaceutique concernée aux yeux des autorités responsables de la santé publique.

Les conséquences occasionnées dépendent du type de contamination croisée, et du moment de sa détection.

- **Défaut qualité**

Un médicament victime d'une contamination croisée est une **non-conformité** aux spécifications décrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. L'industriel peut recevoir une **réclamation** de la part de l'utilisateur.

Selon la gravité des conséquences, l'industrie doit le signaler à l'agence du médicament. Seuls sont déclarés à l'ANSM les défauts qualité significatifs susceptibles d'avoir des conséquences pour la santé ou la sécurité des patients (par exemple : effets secondaires/indésirables, toxicité éventuelle, remise en cause de l'efficacité du traitement, erreur d'administration, identification ou traçabilité du produit ...).

- **Rappels de lot**

Les contaminations, en général, sont l'une des principales causes de rappel de lots. Lorsqu'un médicament est sur le marché et qu'il a été le fruit d'une contamination croisée, l'industrie pharmaceutique, en accord avec l'agence du médicament, retire immédiatement le lot du marché afin de ne pas disséminer le risque à grande échelle.

Les rappels de lot sont publiés sur le site internet de l'ANSM dans la section « informations de sécurité », puis relayés par communiqués de presse aux médias.

- **Pertes économiques**

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

Si la contamination croisée a lieu sur un produit et est repérée immédiatement en atelier sur le site, alors l'impact financier et médiatique sera faible (mise en rejet). Il sera plus élevé si elle est repérée au contrôle, le produit sorti de l'atelier ; et critique lors des essais finaux.

Les pertes engendrées par une contamination croisée détectée une fois le lot de médicament commercialisé sont considérables (frais de retrait de lot, d'enquête, ...). Dans certains cas graves, le laboratoire pharmaceutique doit dédommager les patients victimes de l'erreur thérapeutique et détruire tous les lots de médicaments mis en cause.

Les autorités compétentes peuvent également prendre des sanctions financières en cas de manquements à des dispositions du Code de la Santé Publique (L.5312-4-1, L.5471-1, R.5312-2 et .R.5471-1). Le montant de la sanction sera fixé, en fonction du chiffre d'affaires et de la nature des manquements relevés ou constatés par l'ANSM, et sera versé au Trésor Public.

- **Temps et moyens mis en œuvre**

Une contamination croisée est lourde de conséquences, financièrement et en termes de temps passé à enquêter. A partir du moment où l'on détecte une contamination croisée, une enquête va être initiée afin de déterminer la cause et d'identifier les lots impactés. Cela va impliquer une équipe opérationnelle (services assurance qualité, production, maintenance, ...) qui se consacre à l'investigation et non plus à ses activités quotidiennes. Dans l'exemple précédent, l'anomalie est détectée en cours de production. A ce moment, la ligne de production est arrêtée momentanément jusqu'à résolution du problème ; c'est un retard qui va s'accumuler sur le planning de production. Le retraitement du lot mobilisera les opérateurs, et peut durer plusieurs jours en fonction de la taille du lot à retraiter/déconditionner. Dans l'affaire Furosémide TEVA, quatre inspecteurs de l'ANSM ont enquêté sur le site pendant deux jours et des milliers de boîtes ont été déconditionnées sous contrôle d'huissiers ¹³.

Cette enquête et ce retraitement sont des activités sans valeurs ajoutées, imposées à l'entreprise qui doit déployer les moyens nécessaires pour traiter l'anomalie en situation d'urgence.

- **Injonction**

Si lors d'une inspection, le non respect des réglementations est constaté sur le site, alors l'ANSM peut prononcer une injonction selon l'article L.5312-4-3 du Code de la Santé Publique. L'entreprise doit alors régulariser la situation dans un délai déterminé en définissant les actions correctives à mettre en œuvre.

Ces injonctions sont publiées sur le site internet de l'ANSM jusqu'à ce que la situation soit remise en conformité.

Les autorités américaines, la FDA ou Food & Drug Administration, utilisent le même principe avec des « warning letters ».

- **Décisions de police sanitaire** : suspension d'activités ou de produits

En fonction du risque sanitaire de la contamination croisée, des conditions de fabrication non conformes, l'ANSM peut prendre des mesures de police sanitaire : suspension de mise sur le marché, de fabrication, de distribution, de restriction, d'utilisation, selon les articles L.5312-1, L.5312-1-1, L.5312-2 et L.5312-3 du CSP. Ces décisions peuvent concerner des produits ou des activités soumis ou non à autorisation ou enregistrement. Ces décisions ne sont pas irréversibles, elles peuvent être annulées.

Ces décisions sont publiées sur le site internet de l'ANSM, ainsi qu'au Journal Officiel de la République Française.

- **Réputation de l'entreprise**

Comme cela a été le cas dans l'affaire Furosémide TEVA, un cas de contamination croisée tombé dans le domaine public intéresse particulièrement les médias. L'emballement médiatique génère des situations de crise défavorables pour les laboratoires mis en cause. Ils peuvent se retrouver totalement discrédités par l'opinion publique allant même jusqu'au boycott des produits fabriqués par l'usine.

Le grand public, sans connaissances particulières du monde de l'industrie pharmaceutique, se fait rapidement des idées négatives sur l'entreprise. Même si les résultats de l'enquête sur l'affaire TEVA ont permis d'innocenter le laboratoire, l'image de la marque a été affectée.

De plus, les défauts de qualité des médicaments liés aux contaminations croisées, qui ont pour origine une déviation aux bonnes pratiques de fabrication sont déclarés aux autorités compétentes. Ces écarts pourront alors conduire à des inspections ciblées de l'ANSM ou faire l'objet d'un suivi lors des inspections BPF de routine. Suite à une contamination croisée, on peut conclure que l'entreprise est « fichée » dans les registres des autorités et connaîtra des audits plus fréquents.

- **Sanctions pénales**

Pour la personne responsable de la contamination croisée, en fonction de sa gravité, le délit peut être puni de 5 ans d'emprisonnement et de 375.000 euros d'amende selon l'article L5439-1 du CSP. Des peines complémentaires sont applicables telle que l'interdiction d'exercice de la profession (L5439-3).

PARTIE 2

**Gestion du risque Qualité en
Industrie Pharmaceutique**

L'industrie pharmaceutique est une industrie de procédé, utilisant des équipements et des technologies performants mais sensibles. Par ailleurs, l'industrie du médicament requiert un haut niveau de qualité du produit fini.

La gestion des risques en industrie pharmaceutique est un processus à part entière, qui fait partie intégrante du Système Qualité.

1. Notions de risque et de qualité

→ Quelques définitions¹ :

Domage : conséquence défavorable pour la santé lié à un problème qualité ou de non disponibilité du médicament.

Gravité : mesure des conséquences possibles d'un danger.

Danger : source potentielle de dommage.

DéTECTABILITÉ : capacité à mettre en évidence ou identifier un danger.

Selon les BPF, le **risque** est défini comme la combinaison de la probabilité d'un dommage et de sa gravité. Autrement dit, le risque est l'association de la probabilité d'apparition (occurrence) d'un évènement redouté (incident ou accident) et la gravité de ses conséquences sur une cible donnée.

Dans une approche de gestion du risque, il est donc recommandé de considérer deux paramètres :

- la probabilité d'apparition du phénomène dangereux,
- la gravité des conséquences ou dommages potentiels.

Notons que la notion de risque se distingue de celle du danger. Un **danger** est une situation, condition ou pratique qui comporte en elle-même un potentiel à causer des dommages aux personnes, aux biens ou à l'environnement. Par exemple, une falaise est un danger ; le risque est de tomber de cette falaise.

Il s'agit des caractéristiques propres ou propriétés intrinsèques d'un outil, d'un matériel, d'un matériau, d'une substance ou d'une situation matérielle, créant des risques à la santé, la sécurité ou l'intégrité physique d'un individu ou à la sûreté d'une installation.

La notion du danger est incluse dans la notion de risque. On a besoin d'identifier le danger pour avoir la connaissance du risque. Sans danger, il n'y a pas de risque.

En ce qui concerne l'application de l'ICH Q9, nous nous intéresserons plus particulièrement au risque lorsqu'il porte atteinte à la qualité d'un produit pharmaceutique. Dans ce contexte, la **qualité** se définit comme l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'une entité (produit ou service) qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins attendus (ICH Q6A). Dans le cas des produits pharmaceutiques, bien que les intervenants soient multiples, la qualité doit être synonyme avant tout de protection du patient. Le patient doit être constamment considéré comme la victime potentielle du risque qualité.

C'est dans ce contexte de protection du patient que les industries pharmaceutiques se dotent d'un système global de gestion de la qualité. On parle alors de Management de la Qualité, définissant l'ensemble des actions préalables et systématiques, nécessaires pour s'assurer que la qualité est planifiée, obtenue et maintenue.

Le Management de la Qualité se traduit par :

- des guides, des référentiels pour mettre en place, maintenir et faire progresser la Qualité,
- des procédures et des instructions pertinentes et appliquées, impliquant une maîtrise du système documentaire,
- une traçabilité de l'ensemble des opérations réalisées,
- des audits pour suivre et optimiser la Qualité de façon méthodique et régulière.

La gestion du risque qualité fait partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace. Toute industrie de santé se doit d'en connaître les grands principes tels que définis dans l'ICH Q9.

2. Exigences réglementaires

Il existe de nombreuses normes ou référentiels concernant la gestion du risque en entreprise. En général, ces textes sont propres aux domaines où les risques sont très présents et où le management du risque est indispensable. On retrouve ainsi des textes spécifiques aux domaines du Nucléaire, de l'Aviation, de l'Agroalimentaire, ou de l'Industrie Pharmaceutique.

Cette première partie consiste à présenter l'ICH Q9 et son intégration aux BPF, référentiels spécifiques du milieu pharmaceutique.

2.1 Présentation de l'ICH Q9

La Conférence Internationale pour l'Harmonisation, ou ICH, a adopté le 9 Novembre 2005 « l'ICH Q9 : *Quality Risk Management* » (management ou gestion du risque qualité) relative à la gestion des risques au sein des industries pharmaceutiques ¹. Il a pour objectif de formaliser une approche systématique du management du risque qualité. Il sert de base, indépendamment des autres documents Qualité de l'ICH, et complète les pratiques Qualité, exigences, normes, et guidelines existants dans l'industrie pharmaceutique et son environnement réglementaire.

La ligne directrice ICH Q9, intégrée en partie III des BPF, formalise les principes de base de gestion des risques et propose un ensemble d'outils permettant d'évaluer et de maîtriser les risques. Chaque secteur industriel utilise des outils adaptés pour mettre en place cette démarche d'étude des risques, mais aucun outil n'est spécifiquement privilégié par rapport à un autre, chacun devra s'adapter à la problématique rencontrée.

D'un point de vue industriel, la mise en place d'une démarche de management du risque qualité peut s'avérer nettement bénéfique si elle est correctement appliquée. La maîtrise du risque qualité permet de garantir la qualité du médicament au patient en fournissant un moyen proactif d'identifier et de contrôler les potentiels défauts de qualité à chaque étape de la vie du médicament. De plus, le management du risque qualité favorise des décisions plus efficaces et plus cohérentes, à la fois par les autorités compétentes et par l'industrie. Néanmoins, cela ne pallie pas l'obligation de l'industrie de se conformer aux exigences réglementaires et d'entretenir un climat d'échange avec les autorités.

2.2 Présentation du processus général de gestion du risque

La gestion du risque qualité est un processus systématique pour effectuer l'évaluation, la maîtrise, la communication et la revue des risques pour atteindre la qualité des substances actives et des médicaments, tout au long de leur cycle de vie.

Il est régi par deux principes essentiels ¹ :

- l'évaluation du risque qualité doit être basée sur des connaissances scientifiques et doit avoir pour objectif principal la protection du patient,
- le degré d'effort, de formalisation et de documentation doit être proportionnel au niveau du risque considéré.

Le schéma suivant (figure 2) issu de l'ICH Q9, donne une vision synthétique du processus de gestion des risques. D'autres modèles peuvent être utilisés : il n'est pas toujours approprié ni toujours nécessaire d'utiliser un processus formel de gestion du risque à l'aide d'outils ou procédures reconnus. Des procédés de gestion des risques basés sur des outils empiriques et/ou des procédures sont tout autant acceptables.

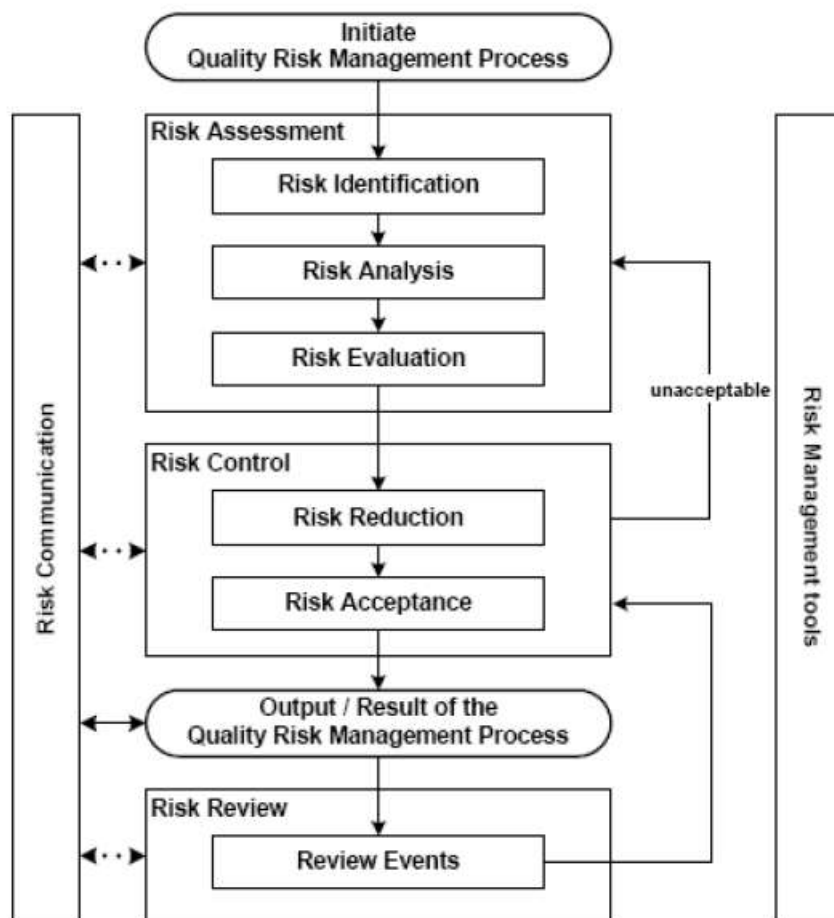


Figure 2 : aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique

Selon la nature du risque, l'accent mis sur chaque composante de la structure peut varier, mais un processus robuste doit prendre en compte tous les éléments.

Les étapes décisionnelles ne sont pas indiquées dans le schéma ci-dessous, puisque les décisions peuvent être prises à tout point du processus. Il peut être décidé de retourner à l'étape précédente et chercher des informations supplémentaires, d'ajuster les modèles de risque, ou même de clore le processus de gestion du risque.

2.2.1 Initiation du processus de gestion des risques qualité

La gestion du risque qualité comporte des processus systématiques conçus pour coordonner, faciliter et améliorer la prise de décision fondée sur des connaissances scientifiques concernant le risque.

Initier et planifier un processus de gestion du risque qualité peut comporter les étapes suivantes :

- Définition du risque,
- Collecte des informations contextuelles et / ou des données sur le potentiel du dommage sur la santé de l'utilisateur,
- Identification du responsable du projet et des ressources nécessaires,
- Détermination d'un calendrier, de modèles de rapports et d'un niveau approprié de prise de décision.

• Rôles et responsabilités

Lors de la mise en place d'une démarche de gestion des risques, les rôles et responsabilités de chacun doivent être clairement définis au sein de l'organisation. Il est important d'identifier le responsable de la mise en place de la démarche, et les personnes qui assurent sa réalisation.

Les activités de gestion du risque qualité sont en général prises en charge par des équipes pluridisciplinaires incluant des experts dans les domaines appropriés (qualité, business développement, ingénierie, affaires réglementaires, production, vente et marketing, service juridique, études statistiques, études cliniques, ...) en plus de personnes compétentes en gestion du risque qualité.

Un point important et nécessaire sera d'avoir l'adhésion et le soutien de la Direction Générale de l'entreprise.

- **Création d'un groupe « projet » avec un langage commun**

Une analyse de risques doit être menée par une équipe pluridisciplinaire représentant divers domaines d'activités, diverses compétences. Ainsi, on aura différentes perceptions du danger.

L'ensemble des membres de l'équipe doit adopter une définition commune du risque. Les différents membres doivent être en cohésion, le langage utilisé à propos des risques étudiés doit être simple, commun et partagé. Cela permet à tous les acteurs de la démarche d'avoir une même vision des risques, tout en gardant la sensibilité et l'expertise de chacun.

2.2.2 Appréciation du risque

Selon l'ICH Q9, la première étape est l'identification, l'analyse et l'évaluation du risque, résumé en un seul mot « risk assessment » ou « appréciation du risque » (cf figure 2).

L'appréciation du risque consiste à identifier les dangers puis à analyser, à évaluer les risques associés à l'exposition de ceux-ci.

- **Identification du risque**

L'étude du risque qualité commence par l'identification du risque. Cela consiste à décrire de façon très précise le problème ou la question liée au risque. Ces informations peuvent être tirées de données historiques, d'analyses théoriques, d'opinions éclairées, et de préoccupations des parties prenantes.

L'identification du risque doit répondre à la question « Qu'est ce qui peut mal se passer ? ». Ceci sert de base aux étapes suivantes dans le processus de gestion du risque.

Afin de réaliser ces analyses, trois outils méthodologiques sont fréquemment utilisés dans l'industrie pharmaceutique⁹ : la méthode 5M ou diagramme d'Ishikawa, l'arbre des défaillances et l'audit. Nous expliciterons ces outils par la suite.

Les risques dont les conséquences seraient inacceptables pour l'entreprise doivent être identifiés et traités en priorité. Il serait illusoire et absurde de prétendre identifier et traiter tous les risques². En effet, comme cité précédemment, le degré d'effort du processus de gestion du risque qualité doit être proportionnel au niveau du risque considéré.

Gérer ses risques, c'est donc se poser avec méthode les questions suivantes :

- quels sont les objectifs fondamentaux, c'est-à-dire ceux dont l'atteinte garantit la pérennité, voire le développement de l'entreprise ?
- quelles sont les ressources qui permettent aujourd'hui d'atteindre ces objectifs ?
- quelles seraient les conséquences de l'indisponibilité de chacune de ces ressources ?
- quelles sont les sources de risque pouvant affecter mes ressources ?

- **Analyse du risque**

Lorsque le risque est identifié, l'analyse du risque a pour but d'estimer le risque, en lien avec les dangers identifiés. Il s'agit d'un processus quantitatif ou qualitatif qui lie la probabilité d'apparition des dommages et leur gravité.

L'analyse du risque doit répondre à la question « est-il possible que cela arrive souvent, et si oui : est-ce détectable ? ».

Dans quelques outils de gestion du risque, la détectabilité du dommage est aussi prise en compte dans l'estimation du risque.

- **Evaluation du risque**

L'évaluation du risque compare le risque identifié et analysé à des critères de risque donné. Elle doit répondre à la question « quelles conséquences cela aurait-il, quelle criticité ? ». Cette comparaison permet de prioriser les risques, afin de déterminer des actions prioritaires à mettre en œuvre pour les maîtriser.

Le résultat de l'évaluation du risque peut être soit une estimation quantitative du risque, soit une description qualitative d'une gamme de risque. Dans ce cas, le risque est désigné par des adjectifs qualificatifs tels que « critique », « majeur », « mineur », qui doivent être définis de la façon la plus précise possible.

Quand le risque est exprimé quantitativement, une probabilité numérique est utilisée. Elle correspond à la probabilité d'apparition d'un dommage liée à des circonstances favorables à la génération du risque.

2.2.3 Maîtrise du risque

La deuxième étape définie par l'ICH Q9 consiste à maîtriser le risque identifié et évalué, c'est le « risk control » ou « maîtrise des risques ».

L'étape de maîtrise du risque a pour objectif de diminuer l'impact des risques identifiés précédemment, par la mise en place d'actions correctives et / ou préventives. Le risque est dit maîtrisé lorsqu'il est ramené à un niveau acceptable.

La classification des risques, selon le niveau de criticité établi, sert alors de base pour décider de l'acceptation ou non du risque.

A l'étape de maîtrise du risque, les questions suivantes sont de mise :

- Le risque est-il à un niveau acceptable ?
- Est-il possible de le diminuer ou de le supprimer ?
- Que va-t-on gagner considérant bénéfice, coût et ressources disponibles ?
- Va-t-on introduire de nouveaux risques en traitant les risques identifiés ?

On pourra alors envisager deux options :

- **« Risk reduction » ou réduction du risque**

Si le risque encouru est estimé critique, l'entreprise va adopter des actions permettant de réduire sa gravité et/ou son occurrence et/ou sa non-déteçtabilité.

Dans ces circonstances, une stratégie de gestion de risque appropriée est mise en place, et le risque qualité est réduit à un niveau acceptable, dépendant de nombreux paramètres et devant donc être défini au cas par cas selon les circonstances.

- **« Risk acceptance » ou acceptation du risque**

Si le risque est jugé acceptable, l'entreprise peut décider de ne pas mettre en place d'action corrective.

On choisit en pratique d'accepter un risque résiduel lorsque les efforts à mettre en œuvre pour le réduire sont disproportionnés avec l'enjeu de protection du patient.

2.2.4 Communication sur le risque

Pour mener une appréciation et une maîtrise pertinente et efficace des risques, il est nécessaire d'avoir dans le groupe d'analyse des expertises différentes avec des visions différentes. La communication entre les différents domaines impliqués dans le projet est une exigence de l'ICH Q9 : « risk communication ».

La communication est indispensable tout au long du processus de gestion du risque pour partager les données et éviter la perte d'informations. Les différents membres du projet, liés de près ou de loin à l'analyse de risque, peuvent fournir des renseignements, leur savoir, leur savoir-faire ou leur point de vue tout au long du processus. Communiquer permet de consolider la prise de décision.

2.2.5 Revue du risque

Lorsque les mesures de gestion du risque sont mises en place, la dernière étape du processus est la réévaluation des risques, c'est le « risk review » ou « revue du risque ».

Les résultats du processus de gestion du risque doivent être revus et suivis en permanence afin de prendre en compte les nouvelles connaissances et expériences acquises. Cette étape intervient plus tard dans le processus, quand l'entreprise a acquis suffisamment de recul pour évaluer l'efficacité des actions mises en place.

De plus, certains événements peuvent avoir un impact sur l'analyse de risque initiale, qu'ils soient planifiés (résultats de revue produit, inspections, audits, maîtrise des changements) ou non (cause racine issue d'une investigation, rappel).

L'entreprise doit rester vigilante à ce que les actions correctives et préventives mises en place ne génèrent pas de nouveaux risques, ou n'augmentent pas l'importance d'autres risques existants, on parlera d'effets rebonds. Il est donc utile de réévaluer le risque, après la mise en place des actions de réduction du risque, pour identifier et évaluer les changements induits.

La fréquence de revue est fonction du niveau de risque. Elle aboutit à une nouvelle cotation des risques et une réévaluation de leur acceptabilité.

3. Outils de gestion du risque qualité

Outre la présentation de la méthodologie, l'ICH Q9 propose en annexe I une description de certains des outils employés par l'industrie et par les autorités compétentes pour gérer le risque qualité. Ceux-ci sont à utiliser selon les besoins de chaque entreprise car aucun outil ou ensemble d'outils n'est applicable à toutes les situations, la méthode choisie doit donc être adaptée au contexte.

L'ICH Q9 présente les outils suivants :

- AMDEC
- HACCP
- HAZOP
- Arbre des défaillances (AdD)
- Analyse préliminaire des risques (APR)
- Risk Ranking and Filtering

Les méthodes qui décrivent des liens causes/conséquences partent des causes pour en déduire les conséquences, on les dit inductives (AMDEC, HACCP, HAZOP, APR), ou partent des conséquences pour remonter aux causes, on les dit déductives (AdD). L'un est exclusif de l'autre, mais une approche par une méthode inductive est judicieusement complétée par une approche déductive et réciproquement ³.

Les différents outils mentionnés dans l'ICH Q9 sont listés de façon non exhaustive. L'objectif ici est de les décrire rapidement pour en dégager les caractéristiques principales.

Pour illustrer chaque outil d'analyse de risque, nous prendrons l'exemple du risque d'explosion des bouteilles de gaz inflammables dans leur zone de stockage.

3.1 AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité

En anglais, la méthode est connue sous le sigle FMECA (*Failure Modes Effects and Criticality Analysis*). On considère généralement que la méthode est apparue fin des années 1950 dans l'industrie aéronautique militaire américaine.

L'AMDEC permet une évaluation des modes de défaillance des procédés et de leur effet probable¹. C'est une démarche logique et de bon sens, admettant qu'aucun système n'est infaillible. L'AMDEC se distingue de l'AMDE (Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets), car elle associe à chacun des modes de défaillance sa criticité, en fonction des effets qu'il produit. Cette méthode intègre une enquête sur le degré de gravité des conséquences, leurs fréquences d'apparition et leur détectabilité.

L'objectif de l'AMDEC est d'identifier les domaines où des mesures préventives supplémentaires peuvent être appropriées pour minimiser les risques.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'AMDEC est plus fréquemment utilisée pour les défaillances et risques associés aux procédés de fabrication.

On distingue quatre grandes étapes à cette méthode⁴ :

1. découpage fonctionnel
2. analyse des défaillances : causes et effets
3. analyse de la criticité
4. actions correctives mises en œuvre

L'AMDEC doit au préalable réunir un groupe de travail comportant autant de personnes que nécessaire pour disposer de toute la connaissance du système à étudier. Il faut disposer de spécialistes capables de décrire les modes de défaillance susceptibles d'affecter chaque composant et que chacun puisse imaginer l'impact sur la partie qu'il connaît bien. Ce groupe de spécialistes va être piloté par un animateur, maîtrisant bien la méthode, les conditions de succès, les risques d'échec.

3.1.1 Découpage fonctionnel

Avant d'analyser à proprement dit les modes de défaillance, une analyse fonctionnelle du système doit être réalisée. Le but est de décrire précisément le fonctionnement du système selon son cahier des charges, c'est-à-dire de se poser la question : comment le système fonctionne quand il fonctionne « bien » ? Le système peut alors être décomposé en éléments plus petits.

Le groupe de travail doit s'accorder sur une représentation commune du système (qu'est ce qui en fait partie ? qu'est ce qu'on considère comme extérieur ? quelles exigences doit-il satisfaire ? dans quelles conditions ? sous quelles contraintes ? etc.).

3.1.2 Analyse des défaillances : causes et effets

Une deuxième étape consiste à attribuer à chaque élément décomposé du système un mode de défaillance.

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

Pour les modes de défaillances identifiés, il faudra rechercher les causes et les effets imputables. Les causes seront identifiées de manière exhaustive grâce au diagramme cause/effet par exemple (ou diagramme d'Ishikawa ou en arrête de poisson).

3.1.3 Analyse de la criticité

La criticité est une appréciation de l'importance des impacts repérés. Dans le cas de l'AMDEC le mot criticité s'emploie d'avantage dans le sens gravité des conséquences. Plus la criticité est grande et plus le risque lié aux défaillances potentielles est élevé. La criticité est donc une synthèse de plusieurs paramètres significatifs de l'importance des effets du mode de défaillance.

La méthode consiste à combiner la gravité des conséquences, la fréquence d'apparition du mode de défaillance et de sa détectabilité. La criticité des défaillances est alors évaluée selon la formule suivante : $C = G \times F \times D$, avec :

G : l'indice de gravité, en lien avec les effets,

F : l'indice de fréquence et

D : l'indice de détectabilité, en lien avec les modes de défaillance et leurs causes.

Elle permet de déterminer le choix des actions correctives et fixe la priorité entre les actions à entreprendre.

Une grille de cotations pour chaque paramètre est constituée. Cela permet d'appliquer le même référentiel de cotation pour chaque défaillance et de positionner la criticité des défaillances les unes par rapport aux autres.

Le choix de cotation des paramètres dépendra du sujet d'analyse et des résultats recherchés. Il n'existe pas de mesures universelles de criticité, ce sera l'équipe d'AMDEC qui déterminera les valeurs des trois paramètres clés. Idéalement, on utilisera des indices pairs de cotation pour éviter l'indécision de la valeur médiane.

Des exemples de grille de cotation sont donnés ci-dessous.

- **Gravité**

La gravité des conséquences est une évaluation sur une échelle à plusieurs niveaux (entre 4 et 10). C'est en quelques sortes une pondération des conséquences des différents scénarios possibles par la probabilité conditionnelle de ces scénarios.

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

- **Fréquence (ou probabilité d'apparition)**

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

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

- **DéTECTABILITÉ**

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

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

La criticité alors évaluée par la combinaison de ces trois paramètres sera hiérarchisée en plusieurs catégories choisies par le groupe de travail (tolérable / non tolérable, non significatif / mineur / majeur / critique, ...).

$$\text{Criticité} = \text{Risque brut} = G \times F \times D$$

L'équipe opérationnelle fixe alors des seuils de criticité au-delà desquels des mesures seront prises.

3.1.4 Actions correctives mises en œuvre

Suite à la mise en évidence des modes de défaillances critiques, il est nécessaire que des actions correctives ou préventives soient entreprises.

Une diminution de la criticité de la défaillance du système sera obtenue en modulant un ou plusieurs termes du produit $G \times F \times D$.

On pourra utiliser aussi un indice de pondération compris entre 0 et 1, pour apprécier le risque résiduel selon la formule suivante :

$$\text{Risque résiduel} = \text{Risque brut} \times \text{Indice de pondération.}$$

3.1.5 Tableau AMDEC

Le travail d'analyse est généralement présenté dans des tableaux de colonnes. Il n'existe pas de matrice type, il importe d'utiliser un tableau adapté à la démarche que l'on conduit et non d'emprunter un tableau tout fait. Le remplissage du tableau va guider la démarche ; il est donc essentiel qu'il reflète bien la démarche et les objectifs poursuivis.

À minima le tableau va comprendre le composant du système considéré, son mode de défaillance, son effet et sa criticité. On ne calculera la criticité du risque qu'après avoir rempli le tableau car une AMDEC n'a de valeur que par celle que nous lui attribuons. Il

en découlera les actions correctives prises que l'on peut faire apparaître en face de chaque défaillance.

Le suivi des corrections est intéressant de tracer sur le même tableau, par exemple on peut rajouter des colonnes :

- date de début de mise en œuvre
- responsable de l'action corrective
- mesure d'impact sur la mesure (exemple : révision de la criticité)
- clôture de l'action, ...

3.1.6 Illustration

L'objectif de la méthode AMDEC est de déterminer un indice de criticité permettant d'identifier les actions prioritaires à mener lors d'une fuite de gaz.

La cotation utilisée ici est celle de l'AMDEC (partie 2, 3.1.3). Nous la prenons comme exemple dans cette illustration ; mais elle n'est ni limitative, ni un modèle à suivre.

Etape	Mode de défaillance	Cause	Effet	Fréquence	Gravité	Défectabilité	Criticité	Risque	Mesures correctives et préventives
Stockage	Accumulation de gaz inflammable	Fuite de gaz	Explosion : dégâts matériels et/ou humains	2	4	3	24	majeur	<ul style="list-style-type: none"> - contrôles atmosphérique (détection de gaz) - ventilation du local de stockage - interdiction du fumer - matériel antidéflagrant - procédure et consignes de sécurité
		Défaut de ventilation		1	4	2	8	mineur	

Figure 3 : Analyse de risque AMDEC du risque d'explosion par le stockage de bouteilles de gaz inflammables

3.2 HACCP : Analyse des risques et maîtrise de points critiques

En anglais, l'acronyme HACCP signifie *Hazard Analysis and Critical Control Point*. Initialement développée dans les années soixante pour l'industrie chimique aux Etats-Unis, la méthode HACCP fut rapidement reprise par les industries agroalimentaires. Aujourd'hui, cet outil de gestion des risques est utilisé à l'international afin de garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité d'un produit. Le principe de la méthode est de se focaliser sur la prévention plutôt que sur des actions correctives.

L'atout de l'HACCP est qu'elle se présente de façon globale en 12 étapes : cinq étapes préliminaires et sept principes fondamentaux :

1. Constituer l'équipe HACCP et délimiter le champ de l'étude
2. Décrire le produit ou procédé
3. Identifier l'utilisation attendue
4. Etablir le diagramme des opérations
5. Confirmer sur site le diagramme des opérations
6. PRINCIPE 1 : Analyse des dangers, détermination des causes et identification des mesures de maîtrise
7. PRINCIPE 2 : Déterminer les points de contrôle critiques (CCP)
8. PRINCIPE 3 : Etablir les limites critiques
9. PRINCIPE 4 : Mettre en place un système de surveillance des CCP
10. PRINCIPE 5 : Elaborer des actions correctives pour les CCP non maîtrisés
11. PRINCIPE 6 : Etablir des procédures de vérification de l'efficacité du fonctionnement du système HACCP
12. PRINCIPE 7 : Etablir un système de documentation

Nous allons alors rapidement décrire ces étapes ⁵.

3.2.1 Constituer l'équipe HACCP et délimiter le champ de l'étude

Afin de déployer efficacement la méthode HACCP, il faut constituer une équipe pluridisciplinaire. Le rôle d'un animateur est essentiel, il est compétent dans la méthode HACCP et veille en particulier à l'adéquation entre la composition de l'équipe et les besoins de l'étude. La formation à la méthode HACPP de tous les membres de l'équipe est indispensable, ils doivent être capables de répondre aux sept principes fondamentaux.

Un plan HACCP complet envisage tous les dangers significatifs pour tous les produits fabriqués sur site. Alors, pour des raisons pratiques et d'efficacité, il est recommandé de délimiter le champ de l'étude. Par exemple, on subdivisera le processus de fabrication en deux ou trois phases dont chacune fera l'objet d'une étude HACCP particulière.

3.2.2 Décrire le produit ou procédé

Cette étape s'apparente à un véritable audit du produit afin de décrire l'ensemble de ses caractéristiques telles que sa composition, ses propriétés chimiques ou physiques, ... Aussi il faudra prendre en compte le procédé rassemblant des informations sur les modalités de préparation, de conditionnement, de stockage, de conservation, de distribution, ...

3.2.3 Identifier l'utilisation attendue

Cette étape permet de compléter la précédente en précisant les modalités « normales » d'utilisation du produit par le consommateur final. On prendra en considération toutes les possibilités raisonnables de mauvais usage du produit par l'utilisateur. On identifiera également les populations à risque (enfants, personnes âgées, immunodéficients, femmes enceintes, ...).

3.2.4 Etablir le diagramme des opérations

Cette étape s'apparente à un véritable audit du procédé afin de décrire l'ensemble des opérations : de l'arrivée des matières premières jusqu'au produit fini. L'équipe HACCP peut utiliser le plan architectural du site afin de visualiser plus facilement les flux (marche en avant, séparation des locaux, ...).

3.2.5 Confirmer sur site le diagramme des opérations

Cette étape permet de vérifier qu'il n'y a pas d'oublis majeurs sur les documents établis lors des étapes précédentes. La vérification est réalisée par tous les membres de l'équipe HACCP, sur toutes les étapes et dans les conditions réelles de fabrication. Cette vérification sur le terrain est aussi l'occasion d'échanger avec les opérateurs pour les impliquer dans la démarche HACCP.

Les écarts au diagramme observés, le cas échéant, sont documentés.

3.2.6 Principe 1: Analyse des dangers, détermination des causes et identification des mesures de maîtrise

Il s'agit d'une étape clé de la démarche HACCP. Les trois étapes suivantes peuvent être documentées dans un tableau synthétique.

- **Analyse des dangers**

L'équipe doit déterminer les dangers véritablement menaçants pour la sécurité du produit. Il ne s'agit pas de lister tous les dangers possibles et inimaginables mais uniquement ceux qui sont significatifs pour le produit considéré.

Ensuite, l'équipe doit évaluer les dangers en tenant compte de leur gravité et de leur probabilité d'apparition.

- **Détermination des causes**

Pour la liste des dangers significatifs retenus lors de l'étape précédente, il faut dresser l'inventaire exhaustif des causes, puis les hiérarchiser afin de s'attacher aux plus importantes / fréquentes. Le diagramme causes / effets (Ishikawa), utilisant les 5M, est un outil de choix pour cette étape.

- **Identification des mesures de maîtrise**

L'équipe HACCP détermine pour chaque danger abordé des mesures de maîtrise, en assure la mise en œuvre permanente et en apporte la preuve.

3.2.7 PRINCIPE 2 : Déterminer les points de contrôle critiques (CCP)

La norme NF V01-006 donne la définition suivante : « un **CCP** est une étape (point, procédure, opération ou stade) à laquelle une mesure de maîtrise peut être exercée et est essentielle pour prévenir ou éliminer un danger menaçant la sécurité d'un produit ou le ramener à un niveau acceptable. À ces étapes (CCP), des actions de surveillance

permettent de s'assurer de la mise en œuvre effective des mesures de maîtrise et, à défaut, d'entreprendre des actions correctives ».

Les points de contrôle critiques seront déterminés de manière déductive, par exemple à l'aide d'un arbre de décision ou, mieux, de manière intuitive par la réflexion de l'équipe HACCP.

3.2.8 PRINCIPE 3 : Etablir les limites critiques

La limite critique est la valeur qui sépare l'acceptable de l'inacceptable c'est-à-dire le produit conforme du non conforme. Il est nécessaire de définir pour chaque CCP identifié une ou plusieurs limites critiques qui apportent la preuve que le point est « sous contrôle ». Elles doivent être rapidement et facilement mesurables et observables afin de permettre une réaction aussi rapide que possible lorsque la déviation survient.

L'établissement des limites critiques est sous la responsabilité de l'équipe HACCP, tout élément utilisé lors de ces choix (publications scientifiques, exigences réglementaires ou normatives, bonnes pratiques, expérimentations, ...) sera documenté.

3.2.9 PRINCIPE 4 : Mettre en place un système de surveillance des CCP

Il s'agit de suivre par des mesures ou des observations les points critiques de contrôle par rapport aux limites définies précédemment. Ce système de surveillance doit être capable de détecter à temps une perte de contrôle afin de mettre en place rapidement des actions correctives.

En théorie, les mesures sont réalisées en continu, en temps réel et sur 100% des produits. En pratique, on admet des tests d'observation pas sur 100% de la production mais en temps réel et sur des échantillons. Si les mesures sont en discontinu, leurs fréquences doivent être suffisantes pour garantir que le CCP est sous contrôle.

Il s'avèrera nécessaire de former les opérateurs sur ligne en charge de cette surveillance.

3.2.10 PRINCIPE 5 : Elaborer des actions correctives pour les CCP non maîtrisés

L'action corrective se définit comme étant « toute action devant être entreprise quand le résultat de la surveillance aux CCP indique une perte de contrôle ».

L'équipe HACCP établit les actions à mettre en œuvre lorsque le système de surveillance du CCP révèle une déviation. Il faudra évaluer les conséquences de la non maîtrise sur la sécurité du produit.

Des registres des déviations et des actions correctives doivent être tenus.

3.2.11 PRINCIPE 6 : Etablir des procédures de vérification de l'efficacité du fonctionnement du système HACCP

L'équipe de travail doit vérifier la conformité et l'efficacité du plan HACCP mis en place. Les principaux points à vérifier sont la capacité du système de surveillance à détecter la déviation, et la connaissance de la conduite à tenir en cas de perte de maîtrise des CCP. Pour cela, on procédera en conditions réelles de production (mais encadrées), à des essais simulant l'introduction de dangers avec des leurres par exemple.

3.2.12 PRINCIPE 7 : Etablir un système de documentation

La mise en œuvre d'un système documentaire est importante pour démontrer la conformité et la validité du plan HACCP. Ceci constitue un élément de preuve de la maîtrise du risque, pour l'entreprise ou pour les autorités compétentes.

Les registres doivent être alors bien tenus et régulièrement mis à jour.

3.2.13 Illustration

L'objectif de la méthode HACCP est de déterminer des points de contrôles critiques permettant d'identifier les mesures à prendre lors d'une fuite de gaz.

Etape	Danger	Cause	Mesure de maîtrise	CCP	Limites critiques	Procédure de surveillance
Stockage des bouteilles de gaz inflammables	Explosion de gaz	Fuite : Robinet ouvert ou défectueux	Contrôle atmosphérique (détection de gaz)	Quantité de gaz dans l'air	Entre les limites inférieures et supérieures d'inflammabilité du gaz (=alarme)	Gestion informatisée des quantités atmosphériques de gaz
			Contrôle de la fermeture du robinet	Fermeture robinet	Robinet Ouvert (=alarme)	Gestion informatisée de la fermeture du robinet
Actions correctives			<ul style="list-style-type: none"> - arrêter le débit gazeux (si possible) - ventiler le local de stockage - éliminer toute source d'énergie (flamme, étincelle) - appliquer la procédure et les consignes de sécurité 			

Figure 4 : Analyse de risque HACCP du risque d'explosion par le stockage de bouteilles de gaz inflammables

3.3 HAZOP : Analyse de risque et d'opérabilité

La méthode HAZOP est une méthode systématique et un outil puissant dans le domaine des procédés et de l'ingénierie pour identifier les déviations sur une installation neuve ou en exploitation. Elle est bien adaptée aux industries d'installations complexes de type thermohydrauliques possédant des flux physiques pouvant représenter un risque majeur (température, pression, débit, ...).

Le concept de l'analyse HAZOP (pour *HAZard OPerability*) part de l'hypothèse que les risques proviennent de dérives par rapport à la conception ou à la conduite des processus. Il s'agit d'une technique de remue-méninges ou « brainstorming » visant à identifier les dangers à l'aide de « mots clés ». Comme pour l'HACCP, les données résultant d'une analyse HAZOP fournissent une liste des opérations critiques pour la gestion du risque. Cela améliore la surveillance régulière des points critiques du procédé de fabrication ¹.

Comme tout début d'étude des risques, l'équipe d'analyse fixe le périmètre du système à étudier ⁶.

3.3.1 Choix des mots clés

Ce qui caractérise la méthode HAZOP est l'usage de mots-clés ou mots guides, qui seront ensuite combinés à un paramètre pour générer une dérive. On peut citer :

non ou pas de	en plus de	inverse	avant
plus de	en partie	plus tôt que	après
moins de	autre que	plus tard que	

3.3.2 Choix des paramètres

La méthode HAZOP s'applique sur des paramètres spécifiques qui sont des grandeurs physiquement mesurables, des actions ou des opérations à réaliser.

- grandeurs physiques : température, pression, pH, débit, vitesse, contamination, ...
- opérations : chargement, agitation, mélange, contrôle, séparation, ...
- actions : démarrer, échantillonner, arrêter, isoler, purger, ...

Le rôle de l'homme, prépondérant dans les différentes actions et opérations à réaliser, sera important à considérer pour l'analyse de risque.

3.3.3 Etude des déviations

paramètre + mot-clé = déviation

La combinaison d'un paramètre avec un mot-clé constitue une déviation ou dérive du système. Par exemple la combinaison du paramètre « température » avec le mot-clé « plus de » conduit à la déviation « plus de température », ou plus simplement « température élevée ».

C'est à partir de cette déviation que l'étude de risque débute réellement. L'association systématique paramètre/mot-clé doit permettre de couvrir de façon exhaustive toutes les dérives potentielles ou problèmes imaginables dans l'installation étudiée. Il est à noter que toutes les combinaisons paramètre/mot-clé ne conduisent pas forcément à une déviation pertinente.

- **Causes et conséquences**

Pour chaque déviation mise en évidence, comme avec la méthode AMDEC, il faudra rechercher les causes et les conséquences possibles.

Reprenons notre exemple ; pour la déviation « température élevée », la cause peut être un excès de chauffage, un défaut de refroidissement, une combustion. Suite à cet écart de température, les conséquences peuvent être une explosion, une inflammation, ...

- **Estimation et évaluation du risque**

En pratique, la méthode HAZOP ne permet pas de quantifier le risque. La version originelle était strictement qualitative. La version probabiliste actuelle n'est que semi-quantitative.

Pour estimer le risque, il faut quantifier sa probabilité d'apparition et la gravité des effets qu'il engendre.

- Probabilité ou fréquence d'apparition

On définit un nombre limité de niveaux de probabilité, en théorie on regroupe ces fréquences en six classes comme ci-dessous.

Indice de fréquence : fréquent, possible, rare, extrêmement rare, improbable, fortement improbable

- Gravité des conséquences

Indice de gravité : désastreux, catastrophique, important, sérieux, modéré, sont quelques exemples de classification.

Il faudra tenir compte des facteurs de gravité pouvant être liés aux :

- matières dangereuses (comburantes, explosives, corrosives, inflammables, cancérigènes, mutagènes, toxiques, ...),
- phénomènes dangereux (nuage toxique, feu, feu de flaque, feu de jet, ...),
- évènements redoutés (décomposition, explosion, fuite, brèche, ...),
- équipements à risques,
- conditions opératoires dangereuses (sous pression, rayonnement, milieu biologique, ..)
 - o niveau de risque : élevé, intermédiaire, moindre

Lorsque les niveaux de probabilité et de gravité sont déterminés, la matrice de criticité gravité/probabilité peut être élaborée.

L'évaluation du risque pour une installation donnée se fera alors sur la base de cette grille gravité/probabilité.

3.3.4 Moyens de détection et barrières de sécurité

Les dérives d'une installation conduisant à des accidents doivent être maîtrisées. L'équipe HAZOP doit s'assurer qu'il y ait des moyens de détection ou des barrières de sécurité efficace permettant de réduire la probabilité d'occurrence et/ou de limiter la gravité des conséquences.

3.3.5 Actions correctives

Si les moyens de détection et de sécurité sont jugés insuffisants au regard de la criticité du risque, l'équipe l'analyse doit proposer alors des améliorations et mettre en place des actions correctives et préventives.

3.3.6 Illustration

L'objectif de la méthode HAZOP est d'identifier une déviation et d'en déterminer un indice de criticité permettant d'identifier les actions prioritaires à mener.

La cotation utilisée ici est celle de l'AMDEC (partie 2, 3.1.3). Nous la prenons comme exemple dans cette illustration ; mais elle n'est ni limitative, ni un modèle à suivre.

Mot clé : plus de	}	<i>paramètre + mot clé = déviation</i>
Paramètre : quantité de gaz inflammable	}	Déviation : Accumulation de gaz inflammable

Etape	Déviatiion	Cause	Effet	Fréquence	Gravité	Criticité	Niveau de risque	Barrière de sécurité	Mesures correctives
Stockage	Accumulation de gaz inflammable	Fuite de gaz	Explosion : dégats matériels et/ou humains	2	4	8	majeur	<ul style="list-style-type: none"> - contrôles atmosphérique (détection de gaz) - local de stockage ventilé - contrôle de l'état de fermeture des robinets 	<ul style="list-style-type: none"> - arrêter le débit gazeux (si possible) - ventiler le local de stockage - éliminer toute source d'énergie (flamme, étincelle) - appliquer la procédure et les consignes de sécurité
		Défaut de ventilation		1	4	4	mineur		

Figure 5 : Analyse de risque HAZOP du risque d'explosion par le stockage de bouteilles de gaz inflammables

3.4 Arbre des défaillances : AdF

Aussi connu en anglais sous le nom de *Fault Tree Analysis (FTA)*, l'arbre des défaillances est une approche prenant pour hypothèse la défaillance de la fonctionnalité d'un produit ou d'un processus. Cet outil part d'un évènement redouté, puis évalue une par une les défaillances du système, et peut associer plusieurs causes de défaillance en identifiant les cascades de causes¹. Le résultat se représente en deux dimensions sous forme d'un arbre des modes de défaillances.

L'arbre des défaillances est un outil efficace pour évaluer l'impact de facteurs multiples sur un problème donné. Il peut servir à établir le lien avec la cause principale de la défaillance et veiller à ce que les améliorations prévues résolvent complètement le problème sans en entraîner d'autres.

L'analyse par l'arbre des défaillances peut se décomposer en deux grandes étapes⁷ : la construction de l'arbre et son exploitation.

3.4.1 Construction de l'arbre

La construction d'un arbre des défaillances consiste à sélectionner un évènement dont on veut représenter les scénarios de survenues. On se pose alors la question « quels évènements ou combinaisons d'évènements et de conditions pourraient produire cet évènement ? ».

L'arbre se présente de haut en bas, la ligne la plus haute correspond à notre évènement redouté. Puis chaque ligne détaille la ligne supérieure en présentant la (les) combinaison(s) susceptible(s) de produire l'évènement de la ligne supérieure auquel elles sont rattachées. Les relations entre les lignes sont représentées par des connecteurs logiques (ET, OU). Chaque élément de l'arbre est représenté par un symbole normalisé (rectangle, triangle, ...). On arrête la décomposition quand on ne gagne plus d'information.

1. Choix de l'évènement sommet

L'équipe d'analyse définit tout d'abord l'évènement qui doit être étudié, de façon explicite et précise, ce sera l'évènement-sommet de l'arbre. Un arbre n'a qu'un seul évènement-sommet, il en découlera les évènements intermédiaires.

2. Développement de l'arbre en évènements intermédiaires

L'évènement sommet définit, l'équipe d'analyse peut alors le décrire en une combinaison logique de deux ou plusieurs évènements plus réduits (causes), on les appellera des évènements intermédiaires. Un connecteur logique relie ses évènements intermédiaires à l'évènement sommet. Et ainsi de suite, on décompose chaque évènement.

La construction de l'arbre consiste à se demander à chaque étape « qu'est ce qui pourrait faire que ... ? ».

3. Connecteurs logiques

Les deux connecteurs logiques de base sont ET et OU, mais il en existe d'autres tels que « 2/3 », OU exclusif, ...

4. Evènements de base ou feuilles

L'évènement de base est un évènement qui ne peut plus se décomposer. Il est couramment appelé « feuille » car représente le bout de l'arbre. C'est un évènement qui doit être bien connu par l'équipe d'analyse.

Les évènements de base d'un arbre des défaillances doivent être strictement indépendants.

3.4.2 Exploitation de l'arbre

Une des principales utilités est de pouvoir évaluer la probabilité de survenue de l'évènement sommet (point de départ de l'étude) à partir de celles des évènements de base « feuilles ». Des règles simples de calcul statistique sont utilisées pour l'évènement sommet, mais aussi pour les évènements intermédiaires. Certains logiciels informatiques permettent de mettre en forme les arbres les plus complexes et d'effectuer les calculs de probabilités.

Il est intéressant de rechercher les « coupes minimales » de l'arbre. C'est l'ensemble d'évènements de base ou conditions, nécessaire et suffisant pour provoquer l'évènement sommet. Si on retire à une coupe minimale un seul de ses éléments, n'importe lequel, le reste ne suffit plus à produire l'évènement sommet.

Cette exploitation quantitative de l'arbre par les probabilités doit conduire à la hiérarchisation des différentes causes possibles pour concentrer les efforts de prévention sur les causes les plus pertinentes.

A défaut d'une quantification par probabilités, l'arbre donne aussi un aperçu du nombre de scénarios conduisant à l'évènement étudié.

L'arbre de défaillance est un modèle simple de dysfonctionnement d'un système (chaque arbre limité à un évènement redouté). On peut s'appuyer dessus pour anticiper les effets d'une modification sur l'évènement représenté : cela suppose de refaire les calculs si la modification ne touche pas les scénarios mais seulement les probabilités.

Seule méthode déductive d'analyse de risque citée dans l'ICH Q9, l'arbre des défaillances comporte aussi une limite, elle ne permet pas de prendre en compte une dimension temporelle.

3.4.3 Illustration

A partir de l'évènement redouté : l'explosion, l'objectif de l'arbre des défaillances est d'identifier les différentes causes, et combinaisons de causes possibles.

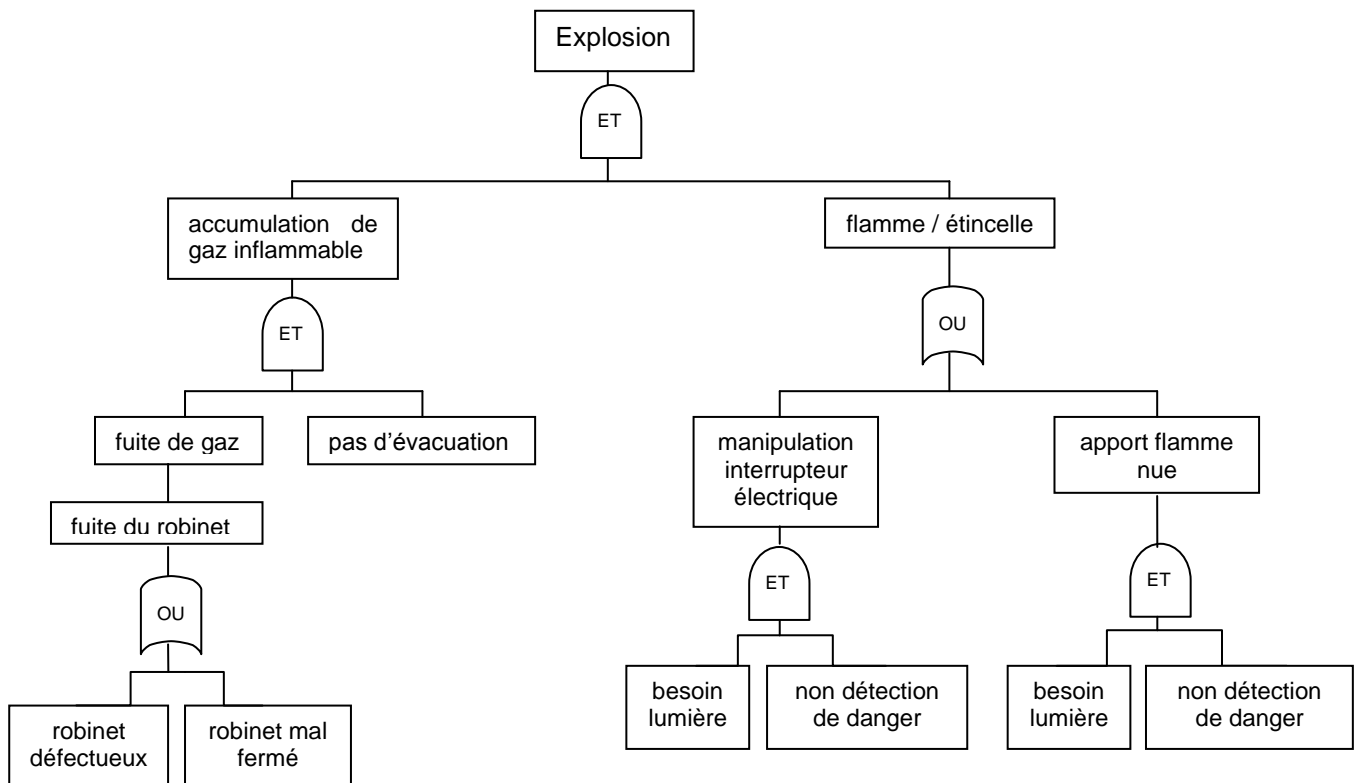


Figure 6 : Analyse de risque par arbre des défaillances, du risque d'explosion par le stockage de bouteilles de gaz inflammables

3.5 Analyse préliminaire des risques : APR

Connue également en anglais sous le nom de *Preliminary Hazard Analysis*, l'analyse préliminaire des risques est couramment utilisée dans les premières étapes du développement d'un projet. Ainsi, comme son nom l'indique, l'APR commence dès qu'une démarche de maîtrise des risques apparaît nécessaire dans un projet, avant même qu'il soit question de méthodes de gestion du risque (AMDEC, Arbre des défaillances, ...).

Le système à étudier doit être clairement défini et interprété de la même façon par les différents acteurs du projet.

L'outil se compose de quatre grandes phases détaillées ci-dessous ⁸.

3.5.1 Identification de l'éventualité d'apparition d'un risque

Cette première étape consiste à identifier quels accidents peuvent survenir et comment. L'équipe d'analyse doit être exhaustive, même si à ce stade précoce du projet il est normal de ne pas pouvoir être très précis, tous les scénarios doivent être envisagés. La liste des dangers doit être établie afin de repérer les entités dangereuses présentes dans le système étudié.

3.5.2 Evaluation qualitative des conséquences possibles sur la santé publique

Il s'agit ensuite d'associer à chacun des risques identifiés, la gravité des conséquences. On utilise en général trois niveaux de gravité : mineur, important et catastrophique.

La probabilité d'apparition ou fréquence ne joue pas un rôle prépondérant dans la méthode APR.

3.5.3 Classement du danger en combinant la gravité et la fréquence

Les risques sont ensuite classés en fonction du besoin de réduction (acceptable en l'état, à réduire dans une certaine proportion, inacceptable à éliminer). La représentation du couple fréquence/gravité et du critère de décision se fait souvent dans un tableau de croisement.

La démarche APR sert alors à déclencher des recherches pour trouver des solutions aux risques identifiés, avant d'engager un projet qui pourrait ne pas aboutir.

3.5.4 Identification des mesures correctives possibles

Pour les risques nécessitant une action, l'équipe d'analyse doit déterminer la ou les actions sur lesquelles il faut miser pour atteindre les objectifs et de préciser pour chacune d'elles, l'objectif à atteindre.

Les actions mises en œuvre devront réduire la fréquence du risque, ou réduire la gravité des conséquences.

3.5.5 Illustration

L'objectif de la méthode APR est de déterminer le chemin critique des événements qui mène à l'explosion. Déterminer un indice de criticité permettra alors d'identifier les mesures préventives à mettre en place afin d'éviter ce risque.

Etape	Stockage des matières premières
Elément dangereux	Présence de gaz inflammables
Evènement causant une situation dangereuse	Fuite de gaz
Situation dangereuse	Accumulation de gaz inflammable
Evènement causant l'accident	Flamme ou étincelle
Accident	Explosion
Effet	dégâts matériels et/ou humains
Fréquence d'apparition	Exceptionnelle
Gravité des conséquences	Catastrophique
Risque	Inacceptable : à éliminer
Mesures préventives	<ul style="list-style-type: none">- contrôles atmosphérique (détection de gaz)- local de stockage propre et ventilé- limitation des quantités stockées- interdiction du fumer- éliminer toute source d'énergie (matériel antidéflagrant)- procédure et consignes de sécurité- système de sécurité : extincteur

Figure 7 : Analyse de risque APR du risque d'explosion par le stockage de bouteilles de gaz inflammables

3.6 Classement et filtration des risques ou “Risk ranking and filtering”

La méthode de “Risk ranking and filtering” est un outil qui permet de classer et de comparer des risques entre eux¹. Elle peut servir, pour les autorités compétentes ou les industriels, à établir les priorités en matière d’inspection ou d’audits des sites de fabrication. Pour les systèmes complexes, cela implique d’évaluer de multiples facteurs qualitatifs et quantitatifs, liés à chaque risque.

Le principe de la méthode est de décomposer le risque initial en autant de composants nécessaires pour identifier des facteurs de risques. La combinaison de ces facteurs de risques permet une cotation qui sera utilisée pour classer les risques. La cotation du risque est ensuite pondérée avec différents filtres afin de positionner le risque par rapport à un objectif donné.

Cette méthode est particulièrement utilisée lorsque l’ensemble des risques et leurs conséquences sont difficilement évaluables avec un seul outil de gestion du risque.

Illustration :

L'objectif de cette méthode est d'abord de déterminer un indice de criticité permettant de classer le risque de fuite de gaz. Ensuite, le risque est filtré avec un autre paramètre : la nature du gaz qui fuit.

La cotation utilisée ici est celle de l'AMDEC (partie 2, 3.1.3). Nous la prenons comme exemple dans cette illustration ; mais elle n'est ni limitative, ni un modèle à suivre.

Etape	Danger	Cause	Effet	Fréquence	Gravité	Criticité	Classe du risque	Filtre : nature du gaz	Filtration du risque
Stockage	Accumulation de gaz	Fuite de gaz	Explosion : dégats matériels et/ou humains	2	4	8	3	non inflammable	Moyenne priorité
								inflammable	Haute priorité
								Inflammable + toxique	

Classement des risques

Fréquence	Gravité			
	1	2	3	4
1	1	2	3	4
2	2	4	6	8
3	3	6	9	12
4	4	8	12	16

- Risque de classe 1
- Risque de classe 2
- Risque de classe 3

Filtration des risques :

Classe du risque	Nature du gaz		
	Non inflammable	Inflammable	Inflammable et toxique
1	Jaune	Orange	Rouge
2	Jaune	Orange	Rouge
3	Jaune	Rouge	Rouge

- Faible priorité
- Moyenne priorité
- Haute priorité

Figure 8 : Analyse du risque d'explosion par le stockage de bouteilles de gaz inflammables selon la méthode « risk ranking and filtering »

3.7 Méthodes de base simple

Les industries utilisent aussi couramment des techniques simples pour structurer la gestion du risque. Des méthodes simples d'utilisation permettent d'organiser les données et de faciliter la prise de décision, parmi elles :

- les **diagrammes** qui permettent une représentation visuelle simplifiée et structurée des données,
- les **formulaire de vérification**,
- la **cartographie de processus** : représentation graphique qui permet de visualiser l'ensemble des processus d'une entreprise et de leurs interactions (données d'entrée et de sortie, contraintes et moyens afférents, ...).
- les **schémas de cause à effets** qui permettent de comprendre les causes et les raisons contribuant à un problème ou à une question donnée (diagramme Ishikawa ou diagramme en arrête de poisson, détaillé par la suite).

3.8 Outils statistiques complémentaires

Les outils statistiques peuvent intervenir en tant qu'aide et support à la gestion du risque qualité. Ils aident à l'estimation des données, à déterminer leur importance et à fiabiliser la prise de décision.

Dans l'industrie pharmaceutique, on peut citer quelques outils statistiques couramment utilisés :

- **Cartes de contrôle**

Elles permettent de suivre les fluctuations d'une caractéristique mesurable et d'en diagnostiquer les situations non maîtrisées.

- **Plan d'expériences**

Il consiste à sélectionner et ordonner des essais. L'objectif des plans d'expériences est alors de déterminer l'influence sur un résultat : de plusieurs facteurs, de leurs interactions, avec un minimum d'expériences et avec la meilleure précision possible.

- **Histogrammes**

Ce sont des graphiques à colonnes permettant de visualiser la distribution d'un ensemble de données mesurables, à partir de critères appelés classes.

- **Diagramme de Pareto**

C'est un diagramme à colonnes classant les causes d'un problème en ordre décroissant, afin de mettre en évidence les causes principales du problème ; il s'appuie sur la loi du 80/20.

- **Analyse de capacité des procédés**

C'est l'étude des caractéristiques numériques d'un procédé par rapport à une fourchette « acceptable ». Cela permet de mesurer la capacité du procédé à satisfaire la performance attendue.

4. Intérêt de la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique

La gestion des risques permet un haut degré d'assurance et de qualité dans les industries pharmaceutiques. Grâce au processus d'analyse, d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité associés à un processus, l'entreprise s'assure qu'elle a mis en place un système efficace lui permettant de gérer les risques au quotidien. A l'initiative de la direction, ou du moins avec son soutien, la gestion des risques fait partie des objectifs stratégiques de l'entreprise. Cette démarche doit être proactive, accompagnant et mobilisant l'ensemble du personnel de l'entreprise ⁹.

4.1 Avantages

Une gestion du risque bien élaborée facilite un meilleur usage des ressources par toutes les parties. En effet, l'interprétation et l'application commune des principes du guide ICH Q9 peut favoriser une confiance réciproque et harmoniser les décisions entre les autorités compétentes, basées sur les mêmes informations.

Grâce à l'usage de la gestion du risque, l'industriel va développer des mesures efficaces pour traiter les risques potentiels et maîtriser le processus. L'autorité compétente, lors d'inspection, va chercher des preuves documentées de cette maîtrise. Si les risques sont bien maîtrisés par l'industriel, alors les autorités compétentes réaliseront des contrôles plus simples, rapides et efficaces. Une démarche bien menée donne aux autorités compétentes des garanties que l'entreprise est capable de traiter des risques potentiels, ce qui peut alors influencer sur le niveau de surveillance de tel ou tel site industriel.

La gestion des risques en industrie pharmaceutique permet d'identifier les évènements qui impactent sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament et de façon plus générale, permet d'analyser les points faibles de l'entreprise ainsi que ses faiblesses.

La gestion des risques représente ainsi pour l'entreprise une réduction des coûts non négligeables et un développement mieux maîtrisé. Les gains dus à la qualité du produit et l'amélioration du procédé permettent de diminuer le nombre de déviations, de réclamations et de non-conformités.

Mettre en place une gestion des risques efficace – c'est-à-dire pro-active, performante, suivie et utile – permet à l'entreprise d'être plus réactive. Avoir fait l'effort d'analyser et de prioriser les risques est déjà une première étape qui permet de réaliser l'inventaire des risques et de se rendre compte de l'état actuel de l'entreprise. L'entreprise possède des informations détaillées sur les risques qu'elle n'avait peut-être pas, au préalable, identifiés.

Un autre point positif pour l'entreprise est de mobiliser l'ensemble du personnel face aux risques de l'entreprise. Grâce à la communication, gérer les risques n'est pas uniquement le projet d'un groupe de personnes mais implique également l'ensemble des membres de l'entreprise à la réalisation des objectifs.

Ainsi, les bénéfices d'une bonne politique de gestion des risques peuvent être synthétisés en 7 notions :

- confiance et harmonie avec les autorités compétentes
- baisse des coûts
- amélioration de la réactivité en limitant l'effet « surprise »
- accélération de la prise de décision
- diminution des dangers
- amélioration de la performance des activités
- meilleure diffusion de l'information et mobilisation du personnel

4.2 Limites

Une des principales difficultés lorsque l'on met en place une analyse de risques est de connaître la gravité et la fréquence d'apparition d'un risque. L'équipe pluridisciplinaire permet d'y remédier si les membres ont les connaissances dans les domaines étudiés. Cependant les membres de l'équipe identifieront et jugeront les risques différemment selon leurs domaines de compétence, ce qui peut diminuer la pertinence des estimations du risque.

Au sein des entreprises, le programme de Management du Risque est souvent difficile à mettre en œuvre du fait de résistances au changement. La mise en évidence de risques encourus par l'entreprise est ressentie comme des complications dans le fonctionnement quotidien de l'entreprise et comme une surcharge de travail par l'ensemble du personnel.

C'est pourquoi, communiquer et informer l'ensemble du personnel pour mobiliser est un point important pour créer une véritable dynamique et une culture du risque ancrées à tous les niveaux de l'organisation.

PARTIE 3

**Analyse du risque de
contamination croisée**

La contamination croisée est responsable de défauts qualité du médicament, et comme nous l'avons vu précédemment, les conséquences peuvent être des plus critiques. Plus l'anomalie est détectée tardivement et plus ses conséquences seront importantes. Le risque zéro n'existant pas, l'objectif est donc de détecter le plus rapidement possible ce défaut qualité causé par une contamination croisée, pour éviter le déploiement d'enquêtes et d'actions correctives.

Face à l'ampleur d'un tel risque, la Commission Européenne a récemment révisé en Août 2014 le référentiel européen des GMPs (Good manufacturing practices), Eudralex Volume 4. Les changements occasionnés portent sur l'amélioration de la prévention de la contamination croisée, et impactent notamment les chapitres 3 « locaux et matériel » et 5 « production ». Afin d'évaluer et de maîtriser les risques de contamination croisée des produits, l'industrie pharmaceutique doit utiliser une approche de Gestion des Risques Qualité, incluant l'évaluation toxicologique des produits fabriqués.

Le chapitre 5.20 des GMP précise ainsi les principaux facteurs à prendre en compte ¹⁴ :

- la conception et l'utilisation des locaux et équipements,
- les flux de personnels et flux de matières,
- les contrôles microbiologiques,
- les caractéristiques physico-chimiques des substances actives,
- les caractéristiques des procédés,
- les procédés de nettoyage et la capacité des méthodes analytiques en termes de valeur limite détectable.

La maîtrise globale du risque de contamination croisée doit donc consister à rechercher l'origine des contaminations sur le site industriel afin de limiter leurs dommages potentiels et de mettre en œuvre les mesures préventives et correctives nécessaires.

Dans cette partie, nous nous concentrerons d'abord à énumérer les sources potentielles de contamination croisée en général, tout au long du flux produit dans l'industrie pharmaceutique. Puis, nous définirons les différentes sources de contamination croisée par une méthode 5 M, sur un site de production. Enfin, nous ciblerons l'analyse de risque de contamination croisée au sein du service conditionnement d'un site de production spécifique, en utilisant l'outil de gestion du risque AMDEC.

1. Différentes sources de contamination croisée

1.1 Différentes causes tout au long du flux produit

A chaque étape du cycle de vie du médicament, il existe au moins un risque de contamination croisée. L'objectif est de décomposer chaque étape du processus et d'établir la liste des causes potentielles de contamination croisée pour chacune d'entre elles.

- **Flux produit au sein de l'industrie pharmaceutique**

Sur un site de production, les étapes de fabrication peuvent se décomposer selon le flux suivant :

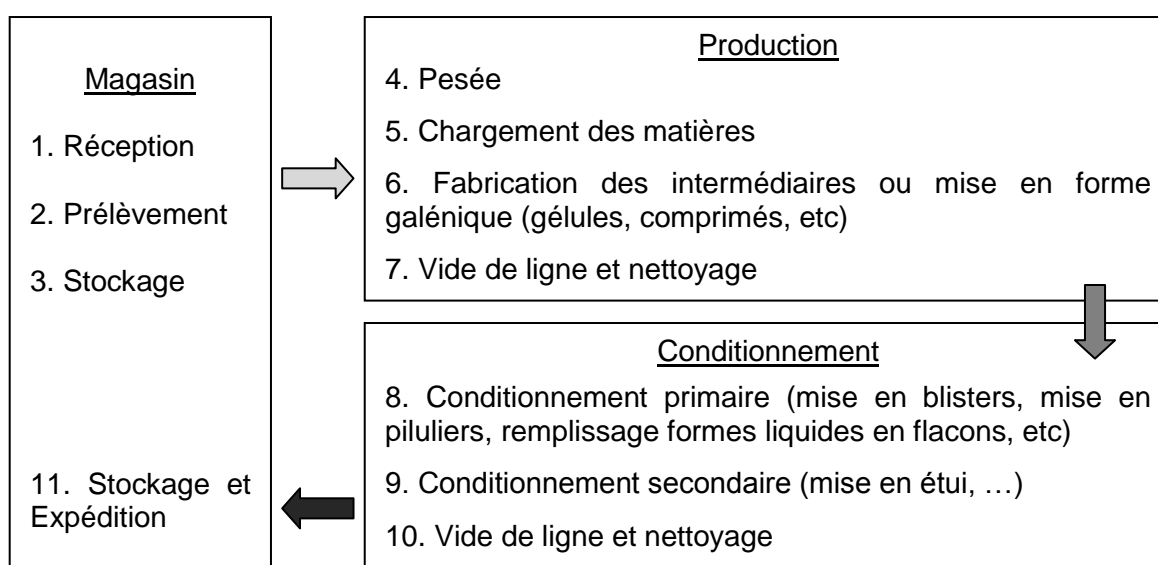


Figure 9 : Flux de production dans une industrie pharmaceutique

- **Recensement des causes tout au long du flux**

Le tableau suivant (figure 10) présente un ensemble d'application non exhaustif sur un thème transversal. En effet, certains thèmes sont récurrents et peuvent faire l'objet d'une analyse transversale :

- le personnel, l'habillement, la formation,
- les locaux et le traitement d'air,
- la gestion des matériels propres et sales,
- le vide de ligne,
- l'étiquetage, l'identification.

Les erreurs de la part du personnel représentent une part importante des sources de contaminations croisées. C'est dans cette optique qu'il est intéressant de lister les causes d'erreurs liées à la main-d'œuvre tout au long du flux produit dans l'usine.

Etape du flux produit	Cause de contamination croisée
1. Réception	Confusion entre contenants
	Mélange de produits ou de lots sur la palette (livraison)
2. Prélèvement	Contamination liée à l'habillage
	Matériel de prélèvement mal nettoyé
3. Stockage	Dispersion accidentelle
4. Pesée	Environnement de zone de pesée non maîtrisé
	Contamination liée à la main-d'œuvre (formation procédure / habillage)
5. Chargement des matières	Environnement de la zone de chargement non maîtrisé (fréquence des nettoyages, etc)
	Nettoyage insuffisant ou inexistant (validation du nettoyage)
	Mauvaise identification du contenant du produit intermédiaire (vide de ligne, identification)
	Contamination par la tenue (habillage, déshabillage, flux personnel)
	Chargement de la mauvaise matière (vérification)
6. Production	Contamination liée à la main-d'œuvre (flux personnel, formation et habilitation)
7. Nettoyage	Méthode de nettoyage mal appliquée
	Contamination du matériel propre par la tenue du personnel (habillage)
8. Conditionnement primaire	Présence du produit précédent ou sa documentation dans l'atelier (vide de ligne, gestion déchets, formation personnel)
	Présence d'un produit précédent sur l'équipement (vide de ligne)
	Introduction d'articles ou produits étrangers en provenance d'une autre ligne (maintenance, formation personnel)
	Contamination du produit par la tenue du personnel (flux, habillage)
9. Conditionnement secondaire	Introduction d'articles ou produits étrangers en provenance d'une autre ligne (maintenance, formation personnel)
	Rétention d'un produit précédent par le matériel (vide de ligne)
	Mélange de références dans les contenants fournisseurs
	Mauvaise manipulation du matériel de marquage (qualification personnel)
	Assemblage de produits différents dans un contenant unique (contrôles + formation personnel)
10. Stockage et expédition	Mélange des produits sur la palette

Figure 10 : Principales causes de contaminations croisées tout au long du flux produit ¹⁰

1.2 Application des 5 M en production

Une des méthodes de base d'analyse de risque est d'utiliser un diagramme de cause / effet (ou diagramme d'Ishikawa ou en arrête de poisson) afin de recenser les causes de contamination croisée à partir des 5M.

Ont été exclues les contaminations directes particulières, biologiques ou chimiques.

Le diagramme d'Ishikawa est un outil simple et rapide, permettant de visualiser les causes possibles d'une contamination croisée et de faciliter la recherche de moyens d'y remédier. La méthode consiste à classer et grouper les causes en cinq catégories :

- **Main-d'œuvre** : tout ce qui est lié au personnel directement impliqué dans le processus pour lequel la contamination croisée a été constatée, et de sa compétence.
- **Matière** : dans cette rubrique on regroupe toutes les causes possibles dues à la qualité des produits et matériaux utilisés.
- **Matériel** : toute cause possible due aux machines, équipements et moyens matériels utilisés.
- **Méthodes** : toute cause possible due aux procédures, instructions, modes opératoires ou manière de faire pour réaliser les opérations.
- **Milieu** : tout ce qui est lié à l'environnement physique dans lequel ont lieu les opérations.

Dans la figure 11 qui suit, un aperçu des différentes causes de contamination croisée sur un site de production est envisagé. Loin d'être exhaustif, cette représentation issue d'un *brainstorming*, nous expose néanmoins les principales causes à considérer dans l'analyse de risque.

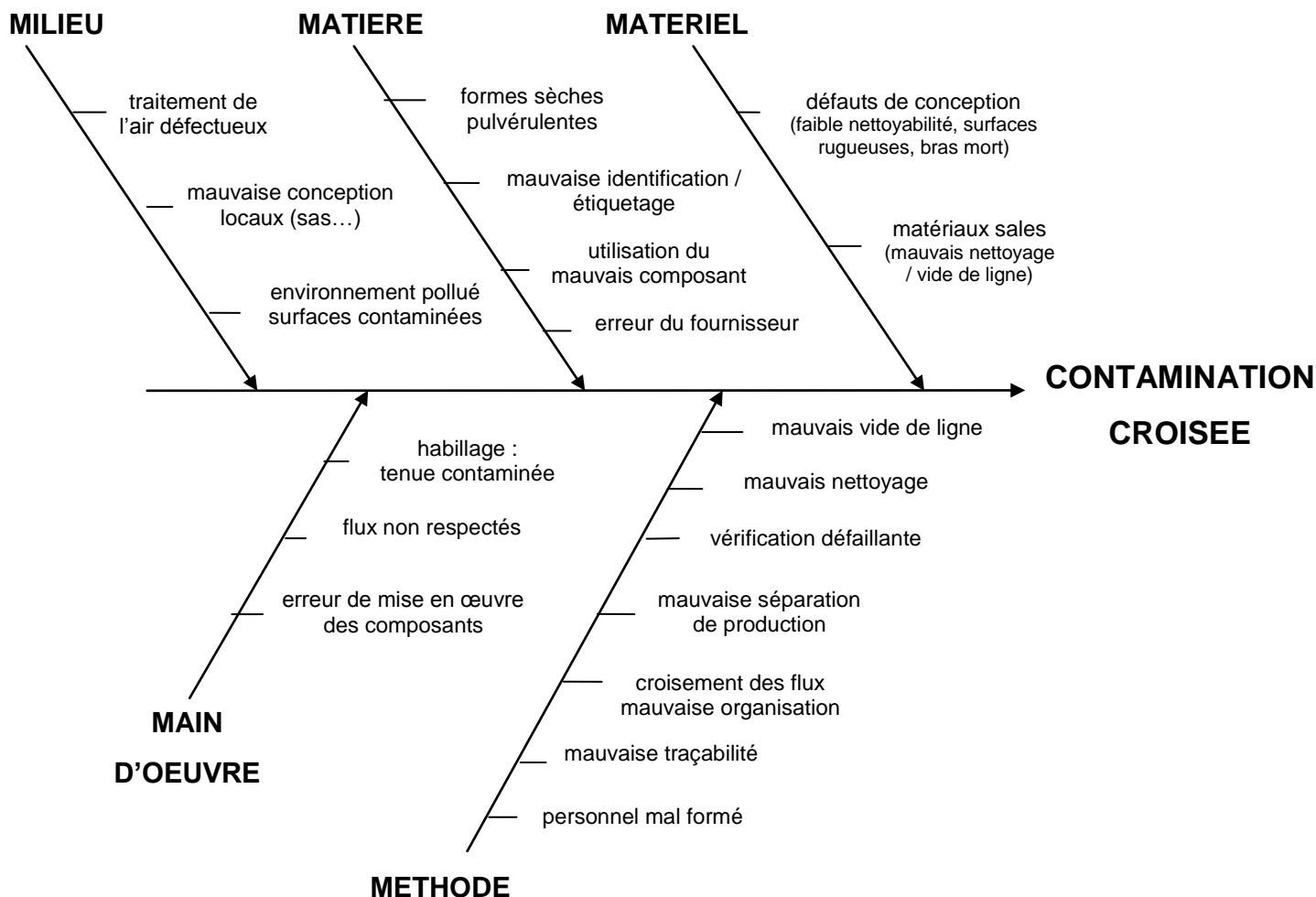


Figure 11 : Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique.

1.2.1 Main d'œuvre

Le personnel représente une source importante de contamination croisée de par sa proximité immédiate avec le produit. Par personnel on entend les permanents, les occasionnels, les entreprises extérieures, les visiteurs, etc.

Quelque soit la personne, l'homme est vecteur de contamination croisée par manuportage d'une ligne de conditionnement à une autre par exemple. La tenue de travail de l'opérateur peut être contaminée par un produit A et si la tenue n'est pas changée en fin de production, il y aura un risque de retrouver le produit A dans le produit B suivant.

Le personnel se doit de respecter les flux de production, les règles d'hygiène et d'habillement. De plus, chaque personne travaillant dans des locaux de production doit être

formée aux tâches qui lui sont confiées, doit être qualifiée afin de pallier aux erreurs, aux confusions. Une des étapes importante de la production est la mise en œuvre des composants, l'opérateur est susceptible de se tromper lors des contrôles avant d'engager les matières.

Les opérations manuelles sont certainement plus génératrices d'erreurs que celles réalisées par une machine, mais nous avons besoin d'hommes pour faire vivre une industrie. Il faudra parfois tolérer que l'erreur est humaine mais il faut s'assurer que l'on met en place les dispositions nécessaires pour pallier ce risque.

1.2.2 Matière

La catégorie « matière » rassemble les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires (ou semi-finis) et produits finis, les fluides (eaux, gaz, vapeurs), les produits de nettoyage, les déchets, etc.

Il faudra prendre en compte la nature des matières utilisées. Par exemple pour les formes sèches, les matières à risque seront celles qui sont pulvérulentes ou électrostatiques car se disséminent aisément dans le milieu environnant.

L'élément essentiel est l'identification des matières tout au long de leur mouvement dans l'usine par un étiquetage approprié. Une identification erronée d'un produit pourra conduire à des erreurs, des confusions lors de la manipulation des composants et donc une source possible de contamination croisée.

1.2.3 Matériel

La catégorie « matériel » englobe tout matériel utilisé pour la production, les contrôles, le nettoyage, la maintenance, la communication (papier, ...), les transferts, la sécurité, etc.

Une contamination croisée peut se produire à cause d'un équipement sale. En effet, un nettoyage inefficace, ainsi qu'un vide de ligne défectueux laissera du produit A sur tel équipement, celui-ci sera potentiellement réintroduit dans la production suivante du produit B.

Ainsi, seront mis en cause l'état d'usure des équipements, leurs défauts de conception impliquant une faible nettoyabilité, des recoins, bras morts ou surfaces rugueuses propices à la rétention de produit.

Tout comme les matières, un manque d'identification du matériel de production, ou une identification fautive peut être sujet à contamination (ligne identifiée par le produit en cours de fabrication, matériel « à nettoyer » ou « nettoyé », etc).

La contamination du produit fini dépend beaucoup de la propreté du conditionnement primaire et de la nettoiyabilité des machines et des matériaux.

D'autres types de matériels rencontrés dans l'industrie peuvent être à l'origine de contamination croisée : l'outillage de maintenance, le matériel de nettoyage, les éléments de communication (téléphone, stylos, etc).

1.2.4 Milieu

On regroupe dans la catégorie « milieu », les causes de contaminations croisées liées aux locaux, à l'air ou à l'état des surfaces.

- **Locaux**

Une mauvaise conception des locaux génère des risques de contaminations.

Dans les Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC) où l'on fabrique des produits sensibles, les contraintes des BPF doivent être appliquées scrupuleusement. Les principales causes de contaminations sont des surfaces rugueuses, perméables, des fissures, anfractuosités dans lesquelles se déposent poussières en tout genre et pour lesquelles le nettoyage est difficile. Le non-respect du flux est source de contamination croisée, ainsi les locaux doivent être agencés de manière à ne pas compromettre les flux et le principe de « marche en avant » du produit au cours de ses différentes étapes de fabrication. Les sas et les vestiaires sont conçus de manière à établir des flux entrants et sortants qui ne peuvent se croiser.

- **Air**

L'air est vecteur de tous types de contaminations, mais il est normalement maîtrisé par un certain nombre de paramètres de ventilation.

On distingue plusieurs classes d'air dans les ZAC en fonction du type de production (classes A, B, C et D). L'industriel met en place un système de traitement de l'air pour protéger le produit de la contamination. Cela consiste en la mise en place de flux d'air, de cascades de pression. Tout mauvais fonctionnement des centrales de traitement de l'air (ou CTA) aura pour conséquence la pollution de l'environnement. Le risque de contamination sera notamment majoré si une CTA alimente plusieurs ateliers de production et/ou si elle recycle l'air.

1.2.5 Méthode

Les méthodes, qu'elles soient de production, de maintenance, de nettoyage, de contrôle, de transfert, peuvent être responsables de contaminations croisées si elles ne sont pas adaptées, précises et rigoureusement suivies. Ainsi, c'est l'ensemble du système d'Assurance Qualité qui doit être bien conçu avec une documentation efficacement gérée.

Toute opération est traduite dans un document qualité tel qu'une procédure, une instruction, un mode opératoire. En pratique, le personnel applique strictement les procédures en vigueur afin de garantir la qualité, de respecter les bonnes pratiques de fabrication et ainsi d'éviter tout risque de contamination croisée.

Les causes identifiées et pouvant générer une contamination croisée sont principalement un nettoyage inefficace ou mal fait entre deux productions, ainsi qu'un vide de ligne défaillant : cela laisserait sur l'équipement des résidus de produits. Une opération de vérification mal réalisée ne permet pas un double-contrôle efficace. Si la procédure de mise en œuvre des composants sur ligne n'est pas respectée, un mauvais composant peut être engagé dans la production.

De multiples opérations dans une même journée constituent également un facteur de risque de contamination croisée important. Tout changement de lot, d'équipe de travail présente incontestablement un danger pour les produits.

La gestion des flux dans les zones de production est très importante pour limiter la contamination croisée des produits. Chaque flux, humain et matériel, doit respecter le principe de marche en avant et ne doit jamais se croiser.

2. Cas concret : Analyse de risque AMDEC des CONTAMINATIONS CROISEES au sein du service production d'un site multiproduits

Dans cette partie, une étude plus ciblée du risque de contamination croisée va être développée. L'étude est réalisée sur un site de production de médicaments à usage humain, spécialisé en petites séries et en opérations manuelles. Ces deux spécificités représentent un réel atout pour l'usine mais amènent aussi une certaine part de risques à prendre en compte. L'outil utilisé afin de gérer ce risque de contamination croisée est l'AMDEC, il permet de classer facilement les risques en fonction de leur criticité et de prioriser les actions correctives à mettre en place.

L'équipe de travail compte les membres des différents domaines étudiés : production, assurance qualité, et à tous niveaux : responsables du service, chefs de secteur et opérateurs.

2.1 Découpage fonctionnel

2.1.1 Description du produit et de son utilisation

L'analyse de risque réalisée s'applique à tous les produits pharmaceutiques fabriqués et conditionnés sur le site. Ces produits sont des médicaments, des compléments alimentaires et des cosmétiques ; formes sèches (gélules, capsules, comprimés) et formes liquides, et la plupart des domaines de la phytothérapie et de l'aromathérapie. Brassant plus de 200 références de produits sur 8 lignes de conditionnement, le site est spécialisé dans les petites séries ; il est possible en effet de conditionner une dizaine de produits différents par jour sur la même ligne.

Les substances actives utilisées sont principalement à base de plantes. Moins critiques que d'autres substances (cytotoxiques, hormones, etc), elles peuvent néanmoins générer de graves cas d'allergies chez le patient ou d'interactions médicamenteuses.

2.1.2 Diagramme des opérations de production

Afin de déterminer les risques au cours du processus de production, les étapes ont été décomposées (figure 12). Ensuite, pour chaque opération, les risques de contamination croisée ont été énumérés.

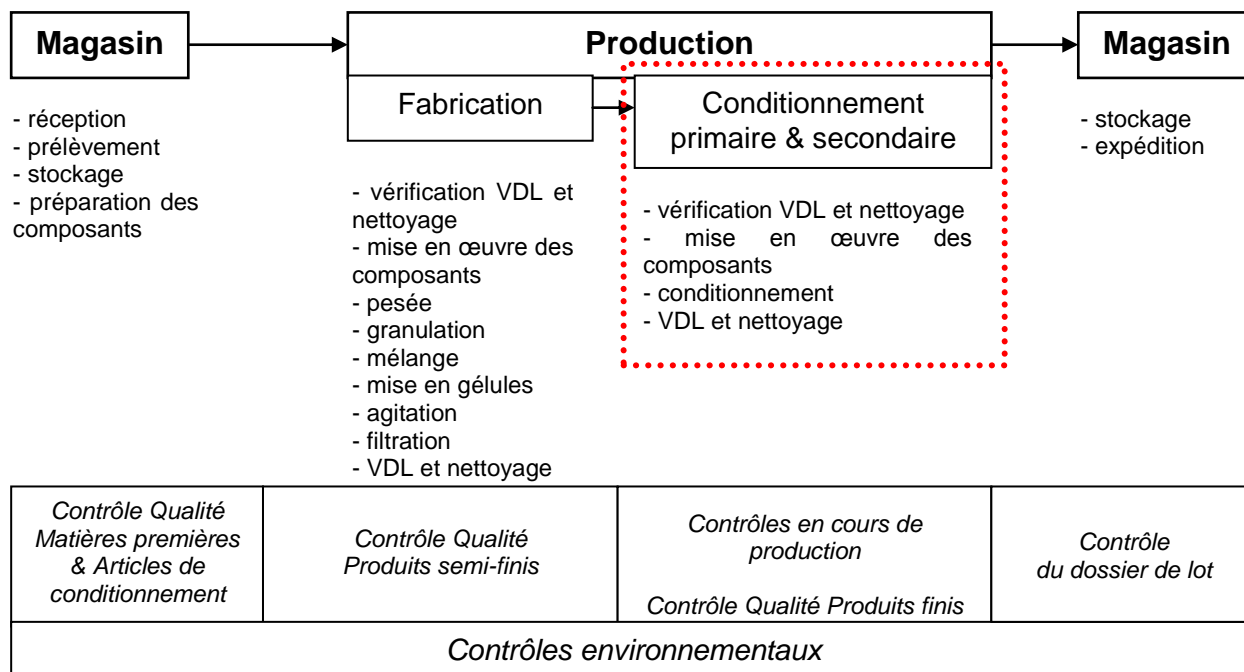


Figure 12 : Diagramme des opérations de production

Parmi l'ensemble des risques pouvant être rencontrés au cours du processus de production, le risque de contamination croisée au cours de l'opération de conditionnement a été retenu pour l'étude. En effet, en vue de l'historique des anomalies sur le site, c'est l'étape de conditionnement qui est la plus sujette au risque de contamination croisée, et plus particulièrement le **conditionnement primaire**.

2.1.3 Analyse des défaillances

La construction d'un diagramme causes / effet (diagramme d'Ishikawa), présenté dans la figure 13, permet de faciliter l'identification des facteurs de cause éventuels d'une contamination croisée lors de l'opération de conditionnement.

Pour construire cet arbre causes / effet, l'équipe d'analyse se rend au préalable sur le terrain afin de recenser toutes les informations nécessaires pour évaluer le danger. Puis, l'équipe s'appuie sur différentes sources : écarts de fonctionnement déjà observés, retours d'expériences, motif des fiches d'anomalies ouvertes, etc.

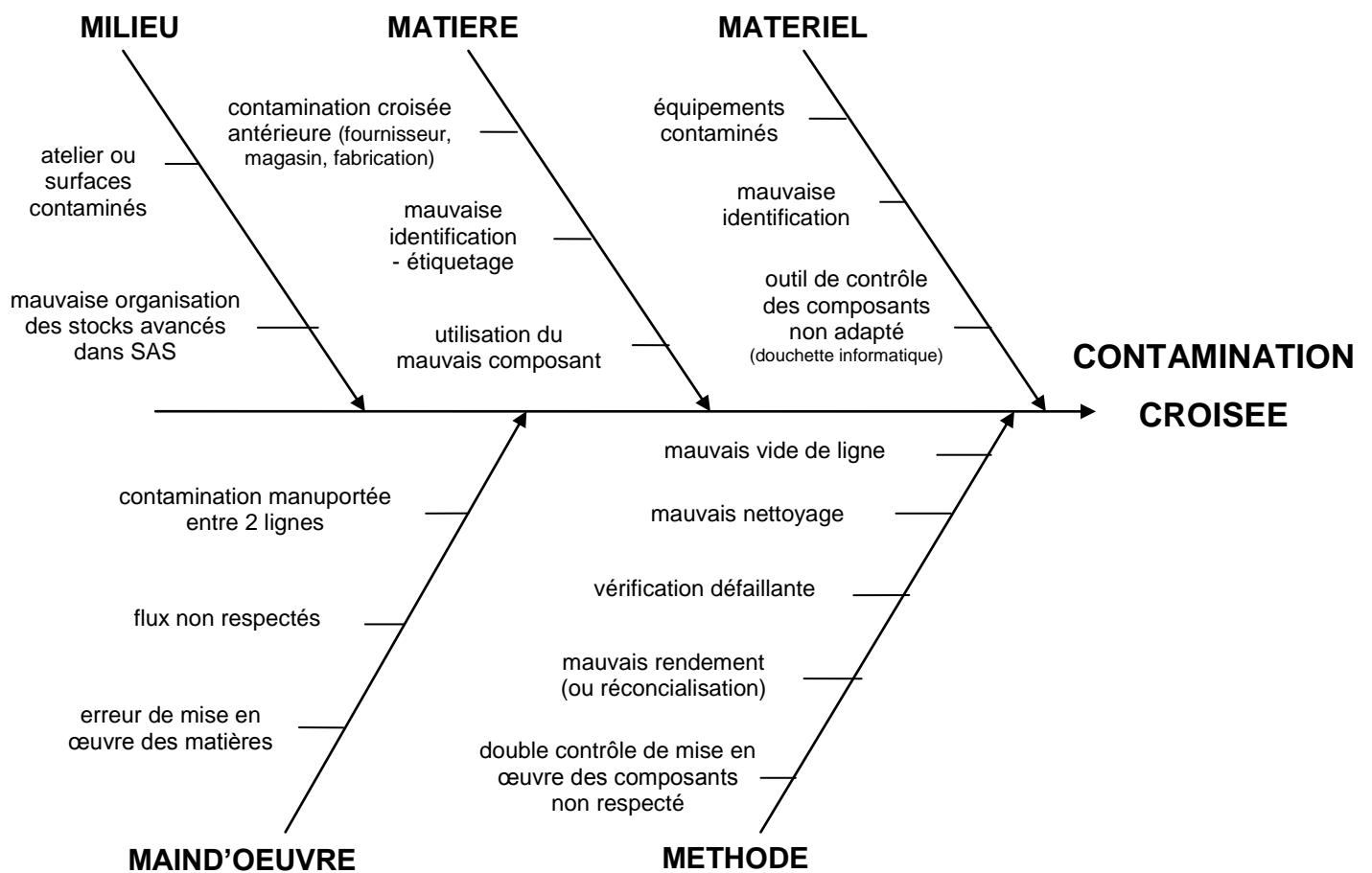


Figure 13 : Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée en conditionnement

2.2 Analyse de la criticité

La criticité va permettre d'apprécier la gravité des conséquences de chaque risque. L'objectif est de faire la synthèse des trois paramètres qui sont : la gravité, la fréquence d'apparition et la détectabilité.

2.2.1 Elaboration d'une grille de cotation et tableau de calcul de la criticité (seuils)

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

Note Paramètre	1	2	3	4
Gravité (G)	Pas d'effet	Pas d'impact pour le patient	Impact sur le produit n'entraînant pas la mort du patient	Allergie / mort du patient
Fréquence (F)	Danger inexistant <i>(pas d'historique)</i>	Danger exceptionnel <i>(1 anomalie connue)</i>	Danger sur 1/3 des lots <i>(≥ 2 anomalies connues)</i>	Danger sur presque tous les lots <i>(problème récurrent)</i>
Détectabilité (D)	Détecté à 100% <i>(avant utilisation en production)</i>	Détecté mais quelques erreurs subsistent <i>(en cours de production)</i>	Très difficile à détecter <i>(à l'examen dossier ou rendement)</i>	Non détectable <i>(jamais ou par les autorités compétentes)</i>

Figure 14 : Grille de cotation pour l'analyse de risque contamination croisée

Il est à rappeler que l'objectif pour l'industrie de santé est la protection du patient, il faut donc avant tout assurer la sécurité du médicament. De ce fait, pour apprécier la gravité des conséquences du risque de contamination croisée chez un patient, on se place dans le pire cas possible. On va alors analyser les conséquences chez le patient si le produit en cause est le plus critique fabriqué sur le site ; c'est-à-dire que dans le pire des cas, il peut provoquer la mort du patient.

- **Tableau de calcul de la criticité du risque**

La méthode d'analyse consiste à combiner, pour chaque risque identifié, les paramètres précédents afin d'évaluer la criticité. Le calcul est simple, c'est une multiplication des trois paramètres : $G \times F \times D$.

Fréquence d'apparition	1				2				3				4				Gravité
	DéTECTABILITÉ	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	
1	1	2	3	4	2	4	6	8	3	6	9	12	4	8	12	16	1
2	2	4	6	8	4	8	12	16	6	12	18	24	8	16	24	32	2
3	3	6	9	12	6	12	18	24	9	18	27	36	12	24	36	48	3
4	4	8	12	16	8	16	24	32	12	24	36	48	16	32	48	64	4

Figure 15 : Tableau de calcul de la criticité du risque de contamination croisée

Le résultat du produit $G \times F \times D$ nous donne une valeur qui correspond à la criticité du risque. L'équipe d'analyse fixe alors des seuils de criticité au-delà desquels des actions correctives devront être mises en place.

Cotation	Type de risques	Actions
≥ 36	Critique	Immédiates
≥ 16	Majeur	A planifier en priorité
≥ 8	Mineur	A planifier non prioritaires
< 8	Non significatif	Facultatives

Figure 16 : Classification du risque de contamination en fonction des seuils de criticité

2.2.2 Classification des risques dans un tableau AMDEC

Pour simplifier l'étendue de l'étude, nous allons cibler notre analyse de risque sur le conditionnement primaire, bien plus sensible aux contaminations croisées que le conditionnement secondaire ou la fabrication, sur le site considéré.

Les causes probables identifiées dans le diagramme d'Ishikawa (figure 13) sont rassemblées et organisées dans un tableau d'AMDEC suivant (figure 17). On associe pour chacun des risques un niveau d'occurrence, de gravité et de détectabilité selon la grille de cotation élaborée (figure 14).

Etape du processus	Mode de défaillance	Cause	Effet	Fréquence	Gravité	Défectabilité	Criticité	Type de risque
Vérification du VDL et nettoyage	Atelier / équipement contaminé par produit précédent	Pas de vérification du VDL par une tierce personne	Contamination croisée : intolérance du produit par le patient et	4	4	3	48	critique
Mise en œuvre des matières	Confusion ou erreur de lot / produit (semi-fini ou AC) ↔ Utilisation de la mauvaise référence	Contamination croisée antérieure (fournisseur, magasin, fabrication)		2	4	2	16	majeur
		Absence de contrôle informatique (scan avec douchette) avant démarrage		2	4	3	24	majeur
		Absence de double contrôle (visuel + informatique)		3	4	3	36	critique
		Erreur d'identification des matières dans sas primaire		2	4	3	24	majeur
		Absence d'identification des matières dans sas		2	3	1	6	Non significatif
		Mauvaise organisation des composants dans sas		3	4	2	24	majeur
		Conditionnement		Mauvais rendement	Réconciliation non maîtrisée	3	4	1
Présence composant étranger sur ligne	Flux non respectés			2	4	2	8	mineur
	Opérations de maintenance			2	4	2	8	mineur
Contamination croisée documentaire	Flux non respectés			2	2	1	4	Non significatif
Vide de ligne	Atelier / équipement contaminé par produit précédent	Vide de ligne non maîtrisé		4	4	3	48	critique
Nettoyage	Atelier / équipement contaminé par résidus du produit précédent	Nettoyage non maîtrisé		4	4	3	48	critique

Figure 17 : Tableau AMDEC pour le risque de contamination croisée en conditionnement primaire

Par cette étude AMDEC, nous pouvons alors classer les risques identifiés en fonction de leur criticité, et définir des axes de travail prioritaires. Ainsi, les valeurs de criticité suggèrent de s'attarder sur quatre risques critiques en priorité :

- le double contrôle lors de la mise en œuvre des composants sur ligne,
- le vide de ligne,
- le nettoyage,
- la vérification du vide de ligne et du nettoyage avant conditionnement.

2.3 Actions correctives mises en œuvre

Suite à la mise en évidence de risques « critiques » de contamination croisée, des mesures correctives ont été définies afin de réduire ces risques à un niveau acceptable. Il faut remarquer que quelque soit le risque, la gravité est une composante intrinsèque de la cause potentielle, il n'est alors pas possible d'agir sur ce paramètre pour le réduire, à moins de supprimer toute cause de danger. Au contraire, la diminution de la fréquence d'apparition du risque ou l'augmentation de sa détectabilité peuvent résulter des actions correctives mises en place.

En vue de l'analyse de risque AMDEC précédente (figure 17), des mesures sont prises pour réduire en priorité les risques dits critiques. Ces actions correctives vont donc s'appliquer en début et en fin de conditionnement, dans le but de verrouiller le processus. La faisabilité de ces actions a été abordée avec l'ensemble du personnel de conditionnement. Le projet de révision de la procédure de vide de ligne et nettoyage est le fruit d'un long travail d'équipe, l'objectif est qu'elle corresponde au plus près avec les pratiques du terrain pour une mise en application appréciée et rapide. La conception et la mise en place de la procédure dans l'ensemble des ateliers de conditionnement sont détaillées par la suite (partie 4, 4.5).

PARTIE 4

**Maîtrise du risque de contamination
croisée**

En vue du diagramme d'Ishikawa précédent (figure 11) dénombrant les causes de contamination croisée, on doit mettre en œuvre des moyens de prévention adaptés. Chacun des 5 M est associé à des règles de prévention du risque de contamination présentes dans les BPF.

Les moyens à mettre en œuvre pour gérer le risque de contamination croisée sont :

- d'ordre matériel donc liés à l'investissement,
- d'ordre organisationnel donc liés à la gestion (management) ou à la main d'œuvre par sa formation, sa tenue, son comportement.

Une approche globale s'impose donc pour agir de façon homogène sur les divers paramètres techniques et organisationnels.

Le résultat de l'analyse de risque qualité sert de base pour déterminer l'étendue des mesures techniques et organisationnelles nécessaires pour éviter les contaminations croisées et les substitutions. La révision des GMP – Eudralex Volume 4, applicable à partir du 1^{er} Mars 2015, met à jour les chapitres 3, 5 et 8 et fournit un ensemble de mesures de maîtrise du risque de contamination croisée. Ces mesures proposées sont listées de façon non exhaustive dans le tableau suivant (figure 18).

MESURES TECHNIQUES
<ul style="list-style-type: none">- installations de production dédiées (locaux et équipements)- zones de production indépendantes (équipements séparés, chauffage séparé, système de traitement d'air séparé), voire même isolées- conception des procédés de fabrication, locaux et équipements afin de minimiser le risque lors de la production, la maintenance et le nettoyage- utilisation de « systèmes clos » lors des transferts de matériels/matières entre équipements- utilisation de barrières physiques (mesures de confinement : isolateur par exemple)- élimination contrôlée des poussières près de la source de contamination (extraction localisée par exemple)- dédié : l'équipement, certaines parties difficiles à nettoyer (filtres), les outils de maintenance- utiliser des technologies à usage unique, des dispositifs jetables- utilisation d'équipements facilement nettoyables- utilisation adaptée de sas et cascades de pressions pour confiner un contaminant potentiel dans une zone spécifiée- minimiser le risque de contamination causé par la recirculation d'air non ou insuffisamment traité- utiliser un nettoyage automatique des systèmes en place (d'efficacité validée)- dans les zones de lavage communes : séparer le lavage des équipements, le séchage et le stockage

MESURES ORGANISATIONNELLES

- dédier l'ensemble des installations ou une zone à des productions par campagne (séparation dans le temps), suivie d'un nettoyage
- garder des vêtements protecteurs spécifiques dans les zones à haut risque de contamination croisée
- la vérification du nettoyage après chaque campagne de produit doit être un outil pour évaluer l'efficacité du système de gestion du risque qualité
- selon le risque de contamination, la vérification du nettoyage des surfaces sans contact avec le produit et le contrôle de la qualité de l'air dans les zones de production (et/ou zones adjacentes) permettent de démontrer l'efficacité des mesures de maîtrise de la contamination aéroportée ou de la contamination par transfert mécanique
- des mesures spécifiques sont prises pour le traitement des déchets, l'eau de rinçage contaminée et les vêtements souillés
- consigner les déversements, les événements accidentels et les écarts aux procédures
- concevoir des procédés de nettoyage des locaux et équipements tels qu'ils ne présentent pas eux-mêmes un risque de contamination croisée
- concevoir des enregistrements détaillés du procédé de nettoyage pour garantir sa conformité aux procédures en vigueur et utiliser des étiquettes sur l'état de nettoyage pour les équipements et les zones de production
- utiliser les zones de lavage communes par campagne
- surveiller le comportement de travail par des contrôles pertinents, pour assurer l'efficacité et la conformité des formations

Figure 18 : Mesures de maîtrise du risque de contamination croisée proposées par les Good Manufacturing Practices ¹⁴

1. Milieu et Matériel

Selon le chapitre 3 des BPF, « les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux des opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficace en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits ».

Pour éviter les risques de contamination croisée, le cas idéal serait de n'utiliser que des matériaux à usages uniques ou des locaux et équipements dédiés à un seul lot de produit. On comprend rapidement en pratique que ceci n'est pas possible, essentiellement à cause de la notion de coût. Des mesures techniques sont alors mises en place pour pallier ce risque de contamination croisée d'atelier en atelier.

1.1 Maîtrise de l'environnement

1.1.1 Conception des locaux

- **Ségrégation des productions**

En fonction de leur nature, les produits pourront être traités soit dans des locaux communs, soit des locaux séparés et dédiés. Selon la révision du chapitre 5.20 des GMP, c'est le processus de gestion du risque qualité doit permettre de déterminer la nécessité de dédier des locaux et/ou des équipements à un produit en particulier ou à une famille de produits ¹⁴.

Afin de pallier le risque de contamination croisée, deux méthodes de production sont utilisées sur un site industriel.

⇒ **Méthode « spatiale »** : séparer physiquement 2 productions

L'efficacité de maîtrise de la contamination réside dans la qualité de l'isolement de la zone de production. Cette méthode est très onéreuse, et donc réservée à la production des médicaments les plus toxiques. On distingue deux types de séparation dans l'espace.

- des installations dédiées

Les locaux et le matériel sont dédiés, c'est-à-dire spécifiques pour un type de produit. En effet, selon le chapitre 3.6 des BPF, « la fabrication des produits les plus à risque (agents hautement sensibilisants, préparations biologiques) doit être réalisée dans des locaux dédiés (séparation spatiale) » ¹¹. Une contamination croisée liée à ce type de contaminant engendrerait des défauts de sécurité importants pour le patient.

- des systèmes clos

L'utilisation de « systèmes clos » c'est la production simultanée dans les mêmes locaux mais par des systèmes fermés faisant office de séparation physique. On citera par exemple l'utilisation d'isolateurs.

Les BPF citent des recommandations relatives à la séparation des opérations comme par exemple pour le prélèvement ou le conditionnement ¹¹ :

Chapitre 3.22 : « [...] afin d'éviter toute contamination, le prélèvement des échantillons de matières premières est réalisé dans une zone séparée. En l'occurrence, le prélèvement des produits est mis en œuvre dans un atelier prévu à cet effet et sous hotte à flux laminaire ».

Chapitre 5.44 : « Le conditionnement de produits d'apparence semblable ne doit pas se faire à proximité les uns des autres sauf s'il existe une séparation physique entre eux. Cette séparation permet de pallier aux risques de contamination croisée, de mélange ou de substitution ».

Pour d'autres produits sensibles tels que les antibiotiques, les hormones, certains cytostatiques par exemples, la production d'effectue dans des locaux séparés sauf cas exceptionnels où l'on accepte la production « par campagne » dans les mêmes locaux.

⇒ **Méthode « temporelle »** : séparer 2 productions dans le temps

Cela consiste à fabriquer des produits lot par lot c'est-à-dire que l'on fabrique « par campagne ». Entre deux lots de production, on réalise un nettoyage et/ou décontamination des locaux et du matériel.

L'efficacité de la méthode dépend de la qualité de décontamination des locaux et équipements. Le vide de ligne ou vide d'atelier fait partie intégrante de l'étape de nettoyage entre deux productions, c'est une étape critique que l'on détaillera par la suite (en 4.5).

Les facteurs à considérer avec cette méthode sont les dépenses engendrées par la validation des méthodes de nettoyage entre chaque lot. De plus, un lot de taille importante demandera une phase de décontamination plus longue et plus délicate ; le temps d'immobilisation des équipements de production sera long.

- **Organisation et rangement :**

Une des règles les plus simples pour travailler dans de bonnes conditions, sans risques d'erreurs, est d'être organisé et précis. En effet, les BPF reprennent cette condition incontournable :

Chapitre 3.8 ; « L'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage en cours de production doit permettre de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits afin que les risques de confusion entre les différents médicaments ou leurs constituants soient minimum, d'éviter la contamination croisée et de diminuer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle ».

La méthode des 5S est communément utilisée, elle consiste à maintenir son lieu de travail propre afin de se donner les moyens d'augmenter la productivité et la qualité.

Remarquons que dans l'environnement d'un site de production pharmaceutique, on distingue plusieurs points de stockage des produits : le magasin, les sas matières et les ateliers de production. Le magasin par exemple, est une zone brassant de nombreux flux ; il faut y être attentif. Tous les contenants stockés doivent être identifiés et fermés. Les déchets et rejets de production sont identifiés et isolés dans une « zone déchet » fermée à clé. Les produits non conformes et refusés sont eux aussi identifiés en tant que tels et isolés dans une « zone refus » fermée à clé.

Aussi, dans les sas matières, les palettes de composants doivent être clairement identifiées et idéalement disposées afin d'éviter tout risque de confusion lors de leur manipulation.

De la même manière, les zones de lavage, de séchage et de stockage des équipements doivent être séparées.

- **Facilité de nettoyage**

Les locaux et équipements doivent être conçus de façon à faciliter leur nettoyage afin d'éviter toute rétention de produit.

Dans les locaux, lorsque des matières (matières premières, AC primaire, produits intermédiaires ou produits vrac) sont en contact direct avec l'air ambiant, les surfaces (murs, plafonds, sols) doivent permettre un nettoyage aisé et efficace c'est-à-dire qu'elles doivent être lisses, sans fissures ni recoins, ni joints ouverts (BPF chapitre 3.9).

De la même manière, « le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux » (chapitre 3.36 BPF).

1.1.2 Zones à Atmosphère Contrôlée : ZAC

Selon les activités de production, les locaux peuvent être conçus selon des niveaux de propreté différents. Il existe quatre classes d'air allant de A à D, la classe A étant associée au plus haut niveau d'exigences ou classe la plus « propre ».

Ces classes distinguent entre eux les locaux dont l'atmosphère est contrôlée ¹¹ :

- les classes C et D, où se font les opérations les moins critiques en regard de l'asepsie,
- la classe B qui forme une enceinte autour de la classe A,
- la classe A qui caractérise le local dans lequel s'effectuent les opérations à haut risque.

Ces opérations se déroulent en général sous flux d'air laminaire.

Ces différentes classes se distinguent les unes des autres par la qualité de l'air dans les locaux. Elles sont définies par la température, la pression et l'humidité relative. Le facteur caractéristique également pris en compte est le nombre de particules de taille définie par volume d'air (m³), mesuré dans le local en activité et au repos. Des valeurs limites à respecter sont alors citées dans les référentiels réglementaires. Les BPF distinguent quatre classes de propreté mais on peut citer aussi la norme ISO 14644-1 (Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Classification de la propreté de l'air) qui compte neuf classes.

Les BPF émettent des dispositions spécifiques relatives à certaines catégories de médicaments. La première ligne directrice ou LD1 notamment fournit les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles. Le tableau suivant (figure 19) donne des exemples d'opérations à réaliser dans les ZAC en fonction de leur niveau de risque.

Classe	Opérations sur des produits stérilisés dans leur récipient final	Opérations sur des préparations aseptiques
A	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels	Préparation et remplissage aseptiques
C	Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels. Remplissage de produits	Préparation de solutions destinées à être filtrées
D	Préparation de solutions et d'accessoires aux fins de remplissage	Manipulation d'accessoire après nettoyage

Figure 19 : Exemples d'opérations qui doivent être réalisées dans les différentes classes d'après la LD1 des BPF

1.1.3 Système de traitement de l'air

L'air est vecteur de tous types de contamination, et la maîtrise d'un certain nombre de paramètres de ventilation permet de lutter efficacement contre la contamination croisée. En conformité au chapitre 3.12 des BPF, les zones de production sont ventilées par des installations de traitement de l'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) qui vont protéger le produit manipulé, l'opérateur et l'environnement en fonction des opérations réalisées.

Les systèmes aérauliques permettent ainsi de filtrer l'air, d'isoler les zones de production de l'air extérieur transportant de nombreux contaminants et d'éliminer la contamination générée par les activités de production. Ils permettent aussi de maintenir les surpressions et dépressions d'un local par rapport à un autre.

- **CTA**

Les locaux doivent alors être équipés de Centrales de Traitement de l'Air (CTA) qui sont des équipements qui amènent un débit bien précis d'air, à des conditions de température et d'humidité imposées (chauffage, refroidissement, récupération d'énergie, filtration, humidification).

Elles participent ainsi à l'arrivée d'air de qualité satisfaisante et à la sortie des contaminants. La qualité de l'air soufflé est de classe A, B, C ou D selon les produits manipulés.

- **Cascade de pressions**

Un système de cascade de pression est réglé de manière à limiter les contaminations croisées d'un atelier à un autre. En effet, un système de gradients de pression croissants au fur et à mesure que l'on se rapproche des zones les plus critiques doit être mis en place pour protéger le produit. La pression de l'air, plus élevée dans les zones de classe A, diminue alors en classe B, C et D, pour rejoindre la pression atmosphérique. C'est cette « cascade de pression » qui fait circuler l'air de la partie la plus contrôlée vers la moins contrôlée, de l'intérieur vers l'extérieur.

- **Filtration de l'air**

Enfin, la filtration de l'air ainsi que son renouvellement doit permettre de garantir la qualité de l'air au contact de la matière. Selon l'évaluation du risque de contamination, il conviendra de travailler en tout air neuf ou en air partiellement recyclé, avec des niveaux de filtration et de soufflage et en reprises adaptés au niveau de propreté requis.

Dans le cas de produits dits « à risque » comme les pénicillines, le local fera l'objet d'une centrale de traitement d'air dédié.

- **Surveillance du système**

Il est nécessaire de surveiller avec précision l'installation des équipements de traitement de l'air par des contrôles réguliers de la qualité de l'air. Tout écart doit engendrer des mesures correctives pour éviter une contamination de tout le système. Une qualification initiale des CTA est réalisée et est renouvelée périodiquement. Un relevé quotidien des paramètres de température, pressions et hygrométrie est également effectué pour surveiller le système.

1.1.4 Les sas

Un sas est une zone de séparation physique entre deux zones de classe différente. Deux fonctions sont attribuables aux sas :

- empêcher l'entrée de la contamination,
- permettre la circulation sans détruire la cascade de pression.

Le sas a alors un gradient de pression entre les deux locaux qu'il dessert. Cette cascade de pression doit se faire du niveau le plus critique (exemple : zone de fabrication de mise en gélules en surpression, zone propre) vers le niveau le moins critique (exemple : zone administrative : pression atmosphérique, zone sale). Dans cet exemple, le sas sera en surpression par rapport aux locaux administratifs et en dépression par rapport à la zone de fabrication.

La règle d'or est de veiller à ne pas ouvrir simultanément les portes du sas : entrée et sortie, sinon le flux d'air est rompu et il y a risque de contamination. Un système de blocage alterné ou une alerte visuelle ou sonore peuvent être utilisés en vue d'empêcher l'ouverture de plus d'une porte à la fois. Il est recommandé d'ailleurs que ces portes soient vitrées pour assurer la visibilité entre les deux zones.

Il existe deux types de sas :

- sas personnel
- sas matière / matériel

Le sas est une zone de transfert entre deux zones de propreté différente.

Afin de matérialiser les différentes zones d'un sas, on peut choisir une couleur pour le sol de la zone propre différente de la zone sale par exemple.

De plus, des systèmes de codes couleur spécifiques pour chaque zone sont utilisés pour les tenues de travail des opérateurs. Par exemple une charlotte blanche pour la zone propre et une charlotte verte pour la zone sale ; c'est dans le sas, zone de transition, que s'effectuera le changement de tenue.

1.2 Matériel

La conception du matériel, comme pour les locaux, doit être étudiée afin de limiter les risques de contamination croisée du produit.

Utiliser un matériel dédié ou à usage unique permet de limiter les risques de contamination croisée, mais comme nous l'avons énoncé précédemment, ce n'est pas toujours possible car cela revient cher. Des moyens sont alors mis en place pour prévenir les contaminations causées par le matériel.

1.2.1 Nettoyage

Les équipements doivent être faciles à nettoyer, pour éviter la rétention de tout composant et aussi réduire le temps de nettoyage. On évitera ainsi les surfaces rugueuses, les recoins, au profit des surfaces lisses, des parties facilement accessibles et démontables.

Entre chaque lot de produit, les lignes sont vidées et nettoyées selon les procédures de vide de ligne et de nettoyage en vigueur.

Il faudra être vigilant sur le fait que le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être source de contamination. Le matériel de nettoyage doit être dédié à un seul service, sinon il est désinfecté avant utilisation.

Le matériel sur un site de production compte également le matériel d'entretien et de maintenance. L'ensemble du personnel doit être sensibilisé au risque de contamination croisée, en effet une intervention de maintenance dans une zone classée devra être réfléchi. L'outillage de maintenance doit être au préalable décontaminé avant d'entrer dans une zone propre.

De la même façon, les emballages, les contenants de matières, peuvent, surtout s'ils sont en mauvais état, abriter des colonies bactériennes ou des poussières (particules de matières premières). Il est donc indispensable de les décontaminer par aspiration et/ou par essuyage humide, avant leur entrée en zone de production.

1.2.2 Identification

Chaque matériel et ligne de production est identifié par rapport au produit contenu et grâce à une étiquette ou une pancarte apposée mentionnant au moins le nom du produit, le code article et le numéro de lot. La vérification de l'opérateur sur le statut et l'identification du matériel contribue à la prévention des contaminations croisées.

Le matériel de fabrication doit être identifié également par son statut « nettoyé » ou « à nettoyer » afin de limiter tout risque d'erreur entre un élément propre ou sale.

Tout matériel type tuyaux et robinets inamovibles doit être clairement identifié par l'étiquetage approprié.

2. Matières

2.1 Identification, traçabilité

Tous les produits sont identifiés dès réception et tout au long de leur mouvement dans l'usine. L'identification est visible par une étiquette mentionnant au minimum : code article, numéro de lot et libellé produit. Le statut des matières doit être indiqué clairement (en quarantaine, refusé, accepté, libéré, ...). Seuls les produits acceptés conformes peuvent être utilisés et amenés dans les ateliers. Un système de code couleur pour faciliter la visualisation des statuts peut être utilisé (exemple : « refusé » en rouge et « accepté » en vert).

Un système informatique de gestion de production permet de tracer chaque matière à tout instant, et renseigne sur son statut et sa localisation. Lors de leur utilisation, le contrôle informatisé des matières et la vérification de l'opérateur empêchent toute erreur de manipulation.

2.2 Gestion des rejets de production

Dans les ateliers, les déchets et rejets sont contenus dans des poubelles identifiées et dédiées à chaque type de déchet (exemple : déchets solides et déchets liquides dans les sacs matières). En fin de production, tous les déchets et rejets doivent être évacués dans les zones prévues à cet effet.

A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant un numéro de lot (rejet) doit être détruit et cette destruction est enregistrée. Les articles imprimés sans numéro de lot (non consommés) sont retournés au stock en magasin selon une procédure appropriée (Chapitre 5.57 BPF).

2.3 Contrôles en cours de process (IPC)

Réaliser des contrôles en cours de production permet de détecter des anomalies. Notamment en conditionnement, des contrôles fréquents (toutes les heures) permettent de déceler efficacement une contamination croisée.

Selon le chapitre 5.54 des BPF, « les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier : [...] la présence de tous les éléments de conditionnement, l'utilisation des produits et des AC corrects, l'exactitude des surimpressions [...] ».

La personne réalisant le contrôle se reporte à l'ordre de production listant l'ensemble des références des matières à conditionner. Si une notice utilisée en cours de conditionnement secondaire n'est pas celle qui correspond au produit en cours, alors la contamination croisée sera rapidement détectée par l'opérateur par la non-cohérence des codes articles.

Autre exemple en conditionnement primaire lors d'un contrôle de remplissage du pilulier en gélules. L'opérateur ouvre toutes les heures un pilulier sur la ligne pour en vérifier le contenu. Une contamination croisée de semi-fini (gélule) sera aisément détectée si l'opérateur observe la présence d'une gélule rouge alors que les gélules en cours de conditionnement sont blanches.

2.4 Échantillonnage

De la même façon en cours de production, selon le chapitre 6.12 des BPF : « les échantillons de référence doivent être représentatifs du lot dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés, pour surveiller les étapes les plus critiques d'une production (par exemple : le début ou la fin d'un procédé de fabrication) ».

Ces échantillons sont des éléments de traçabilité du produit qui peuvent être évalués, par exemple, dans le cadre d'une réclamation relative à la qualité du produit, d'une enquête relative à la conformité du produit à l'autorisation de mise sur le marché, à l'étiquetage ou au conditionnement, ou à un signalement de pharmacovigilance. Dans le cadre d'un cas d'une potentielle contamination croisée tombée dans le domaine public par exemple (affaire TEVA), un échantillon conforme peut permettre de « disculper » le laboratoire pharmaceutique.

3. Main-d'œuvre

Le personnel est l'un des facteurs clé de cette prévention car c'est un vecteur potentiel important de contamination croisée. Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes de bonnes pratiques de fabrication qui les concernent. Les BPF leur consacrent même un chapitre entier : le chapitre 2.

En raison de leurs fonctions, certaines catégories de personnes sont prédisposées à être des vecteurs de contamination croisée (personnel de maintenance, de contrôle, préleveurs, personnel de nettoyage et de décontamination, manutentionnaires, visiteurs, ...) ¹².

3.1 Flux personnel

Des flux de personnes cohérents doivent être étudiés et mis en place. La circulation du personnel doit obéir à une certaine logique pour éviter au maximum la contamination véhiculée par voie humaine.

Des mesures préventives particulières doivent être prises pour l'accès aux locaux à risque de contamination croisée (vestiaires, sas, couloirs, salle de repos, ...).

3.2 Règles d'hygiène et d'habillement

L'hygiène du personnel est également importante pour réduire le risque de contamination des produits fabriqués. Le respect de ces règles d'hygiène doit être observé par tout individu pénétrant dans les zones de fabrication et de contrôle.

Par zone d'activité, le personnel porte une tenue adaptée aux classes de risques des produits manipulés. Le passage d'une zone classée à une autre s'effectue par l'intermédiaire d'un sas personnel faisant office de vestiaire. Les techniques d'habillage, de lavage et désinfection des mains et d'utilisation des sas sont acquises par le personnel et éventuellement procédurées.

Les tenues de travail ne sont portées que dans les zones définies et non pas dans les locaux communs (cafétéria, sanitaires...). Des codes couleurs sont appliqués pour les tenues de travail selon les locaux de classe de propreté différente. Par exemple l'opérateur portera une charlotte verte en zone dite sale, contre une charlotte de couleur blanche en zone propre.

De plus, la fréquence de changement des tenues, par catégorie d'activités, est fonction du niveau de risque en tenant compte du changement de produit, de la séparation par le temps.

Cheveux et barbes doivent être couverts. Pour éviter tout contact direct entre main et produit, des gants sont portés et changés régulièrement pour éviter la contamination croisée.

Dans les zones les plus sensibles, un vêtement en fil continu est recommandé afin :

- d'éviter le transfert de contaminant par les fibres,
- de faciliter l'élimination des contaminants non solubles lors du lavage,
- de permettre le contrôle particulaire.

Les tenues de travail ne doivent pas comporter des aspérités susceptibles de retenir les contaminants. Il faut proscrire en particulier : poches, ceinture, cols rabattus, porte-badges, manchettes, etc.

Enfin, le risque de contamination croisée lors du nettoyage des vêtements de travail peut également être évalué.

3.3 Formation, qualification

Chaque personne travaillant dans les locaux de production suit, en préalable à tout travail autonome, des formations qui la certifient à exercer les tâches qui lui sont confiées. Le personnel étant l'un des principaux vecteurs de contamination du produit, la formation est donc indispensable.

La formation aux risques de contamination croisée s'inscrit dans le programme général de formation aux BPF de l'entreprise. Elle portera plus particulièrement sur :

- la classification des risques en fonction des produits manipulés,
- les mécanismes de transfert de contamination d'un produit à un autre (vecteurs),
- les techniques de manipulation et d'intervention sur les machines et le matériel,
- l'importance des techniques de nettoyage et de décontamination,
- les techniques d'habillage et d'utilisation des sas ¹².

De plus, le personnel doit être correctement formé et qualifié pour réaliser toute opération qui est spécifique à son poste de travail. L'entreprise sera particulièrement vigilante pour les opérations manuelles, par exemple le conditionnement manuel de plusieurs semi-finis.

Le chapitre 2.10 des BPF remarque également qu'une formation spéciale doit être donnée au personnel travaillant avec des matières risquant d'être des contaminants critiques (produits hautement actifs, sensibilisants, ...).

Cette formation et cette qualification initiale sont ensuite relayées par une formation continue et une revalidation périodique qui assure le respect des bonnes pratiques de production.

4. Méthodes

Les mesures de prévention de contamination croisée ne peuvent aboutir que s'il leur est associé une méthode d'organisation, de réalisation, formalisée par un document qualité tel qu'une procédure, une instruction ou encore un mode opératoire, qui sont des éléments indispensables pour travailler avec et selon les Bonnes Pratiques de Fabrication.

4.1 Gestion des flux de production

Dans la conception des flux de circulation, il faut distinguer les flux de matières et de personnels : en aucun cas les flux de matières premières et de produits finis ne doivent se croiser. La règle d'or de la « marche en avant » permet de limiter les risques de confusion et de mélange des produits à des stades d'élaboration différents. Les flux des matières, des matériels propres et sales, des personnels et des déchets doivent être clairement identifiés et éviter tout croisement qui est source potentielle de contamination croisée.

Parfois, les croisements ne peuvent être évités mais il faut veiller dans ce cas, que les flux ne transmettent pas de contamination. La conception des locaux évoquée en début de partie 4 est importante dans la gestion des flux. L'installation de sas de transfert, par exemple, peut être une alternative à la maîtrise des croisements des flux. Les zones de stockage doivent être également bien différenciées ; les produits mis en quarantaine doivent être séparés des produits refusés et des produits acceptés.

4.2 Contrôles avant la mise en œuvre des composants

- **Exigences réglementaires**

Seuls les composants liés à un ordre de production doivent être présents dans l'atelier. Au moment de commencer la production, il faut s'assurer de mettre en œuvre les bons composants avant d'engager toute matière en atelier. Le chapitre 5.47 des BPF précise que « la quantité, l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement de tous les produits et articles de conditionnement doivent être contrôlées au moment de leur fourniture à l'atelier de conditionnement ».

- **Principe**

En pratique, le double contrôle permet de pallier à tout risque d'erreur de mise en œuvre. En effet, en début de production, l'opérateur contrôle en premier lieu la cohérence de l'identité des composants à disposition avec leurs références sur l'ordre de production (code article). Si ce premier contrôle visuel est conforme, alors un deuxième contrôle informatique est réalisé à l'aide d'une douchette reliée au système de gestion de production (code à barres). Si la référence d'une matière est incorrecte, alors le système de gestion de production informatisé affiche un message bloquant qui interdit toute suite du procédé.

Selon l'analyse de risque AMDEC effectuée en partie 3 sur un site multiproduits, cette étape de contrôle en début de conditionnement apparaît comme critique. En effet, certaines lignes peuvent conditionner 6 à 7 lots différents par jour, les productions s'enchaînent rapidement, le personnel est nombreux et plusieurs composants sont à contrôler. Par exemple un produit fini tel qu'un pot de capsules molles comporte : capsules molles, pots, bouchons, étiquettes, étuis, notice, étiquettes d'inviolabilité et caisses. Certains composants servent aussi d'un lot à un autre. Les risques d'oublis ou de confusion peuvent rapidement apparaître, or il faut être des plus rigoureux lors de cette étape de contrôle.

- **Revue du risque**

La réduction de ce risque d'erreur lors de la mise en œuvre des composants se fait par une révision de la procédure générale de conditionnement. Les étapes de contrôles des composants sont clairement décomposées, détaillées et illustrées d'exemples

concrets. L'ensemble du personnel suit alors une formation afin d'être resensibilisé à ce risque critique. L'accompagnement du personnel suite à la formation et à l'application de la nouvelle procédure a permis de réduire le risque à un niveau acceptable. En effet, la criticité du risque (C) est revue par la réduction de la fréquence d'apparition (F) qui passe de 4 à 1 comme nous pouvons le constater dans le tableau AMDEC ci-dessous.

Cause	Evaluation du risque avant action corrective					Mesures de maîtrise	Evaluation du risque après action corrective				
	F	G	D	C	Type de risque		F	G	D	C	Type de risque
Absence de double contrôle (visuel + informatique)	4	4	3	48	critique	Formation du personnel Révision procédure de contrôle des composants	1	4	3	12	mineur

4.3 Calcul de rendement

En fin de production, un bilan de consommation est réalisé afin de calculer le rendement de production. Il s'agit de calculer le rendement pour chaque composant mis en œuvre et d'évaluer les écarts potentiels.

- **Exigences réglementaires**

Calculer le rendement de production est une exigence réglementaire citée dans les BFP :

Chapitre 4.21 : « Le dossier de conditionnement du lot doit contenir [...] : les quantités et le numéro de référence de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que les produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés en stock et les quantité de produit obtenu, avec le bilan comparatif. »

Chapitre 5.56 : « Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan comparatif de la quantité de produit vrac, du nombre d'AC imprimés et du nombre d'unités produites, doit être analysée et une réponse satisfaisante doit y avoir été apportée avant la libération du lot » ¹¹.

En effet, tout écart de rendement inhabituel peut être dû à une contamination croisée à une étape de la production. Il faut y être très attentif afin de détecter toute anomalie au plus tôt et de ne pas laisser passer un cas de contamination croisée alors que le produit est encore présent dans l'atelier. Rappelons que plus un cas de contamination croisée est détecté rapidement et moins il coûte à l'entreprise.

La réglementation américaine prête particulièrement attention aux calculs de rendement. Selon le §211.192 des 21 CFR 211 *Production record review*, tout écart inexplicé doit être minutieusement investigué, que le lot soit déjà distribué ou non. L'enquête doit être étendue aux autres lots du même produit et aux autres produits pharmaceutiques pouvant avoir été associés au défaut. L'investigation sera enregistrée par écrit et comprendra les conclusions et le suivi ¹⁴.

- **Principe**

Les composants mis en œuvre en atelier ont trois destinées :

- ils sont **consommés** car nécessaires à la production (produit fini, échantillons, articles joints au dossier de lot, ...),
- ils sont **détruits** (rejets de production),
- ils sont **restants** c'est-à-dire mis en œuvre sur la ligne mais non utilisés car en excès (ils retournent alors au magasin pour y être stockés).

La réconciliation est un système Qualité permettant, par mesure quantitative, de comparer la quantité de composants mis en œuvre aux quantités produites, non utilisées et détruites, connues en fin de production. En théorie, la somme des quantités consommés, détruites et restantes doit correspondre à la quantité mise en œuvre. De tels calculs doivent être effectués par une personne et indépendamment vérifiés par une seconde.

- **Intérêts**

Un système de réconciliation maîtrisé présente de nombreux avantages, à la fois qualitatifs et économiques.

- **Diminution du risque de contamination croisée**

Le principal intérêt de l'étude du rendement de production est de réduire le risque de contamination croisée en augmentant sa détectabilité. En effet, une éventuelle contamination croisée est facilement mise en évidence par un écart important, en dehors des limites tolérables définies.

- **Traçabilité des articles de conditionnement**

Les quantités consommées, détruites et restantes pour chaque article de conditionnement sont renseignées dans le système informatisé de gestion de production. Ceci fiabilise la consommation informatique et représente un atout pour mener une investigation en cas de contamination croisée avérée.

- **Augmentation de la rigueur**

Le calcul du rendement nécessite un comptage au plus juste des quantités mises en œuvre, consommées, détruites et restantes. Cela est assuré par une certaine rigueur du personnel dans la gestion des composants.

De plus, les quantités d'AC non utilisés en fin de production sont précisément comptabilisées. Ainsi, la méthode permet d'avoir des stocks de composants justes et fiables.

4.4 Nettoyage et Validation de nettoyage

L'élimination des contaminants des locaux et des équipements est un moyen curatif de lutter contre la contamination en général, et contre la contamination croisée en particulier. Les actions de nettoyage et de décontamination font partie des opérations déterminantes dans le processus de production d'un médicament, elles doivent être planifiées et procédurées.

La démarche à adopter en nettoyage et décontamination, est la suivante ¹² :

1. Définition du niveau de propreté à atteindre, et à maintenir
2. Contraintes d'exploitation et de sécurité
3. Cahier des charges de nettoyage et décontamination
4. Procédures de nettoyage et décontamination
5. Validation

4.4.1 Le nettoyage

- **Définition**

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

L'objectif du nettoyage est d'éliminer toutes traces de souillures ou de contaminants afin de maîtriser du mieux possible le risque de contamination croisée. Comme vu précédemment, les contaminants peuvent être d'origine particulaire, chimique ou microbiologique.

Les locaux de production sont nettoyés en routine et en fond selon la procédure de nettoyage en vigueur. En fin de production, deux opérations apparaissent indispensables pour éliminer tout contaminant résiduel du lot précédent : le vide de ligne et le nettoyage des locaux et des équipements. Sur un site de fabrication, on distingue plusieurs types de nettoyage :

- nettoyage inter-lots d'un même produit,
- nettoyage de routine entre deux produits différents,
- nettoyage de changement de format,
- décontamination.

La procédure de nettoyage met en œuvre du matériel de nettoyage dédié à chaque zone et chaque service. Le matériel de nettoyage est lui-même nettoyé et désinfecté après chaque utilisation.

- **Techniques de nettoyage**

L'efficacité du nettoyage résulte de la mise en œuvre combinée de quatre paramètres qui sont :

- l'action chimique
- l'action mécanique
- la température de lavage
- le temps

Le nettoyage est **manuel** ou **mécanisé** : semi-automatique ou automatique.

Les opérations de lavage sont effectuées in situ pour les locaux et les parties des équipements non démontés, ou après démontage et transfert dans un local adapté (laverie) situé en zone propre.

Les techniques de « dépoussiérage » et de décontamination particulière sont de trois types ¹² :

- par **aspiration** grâce à un aspirateur ou centrale d'aspiration,
- par **soufflage** de gaz sous pression,
- par **essuyage** humide à l'aide de tissus jetables non relargueurs de fibres.

Comme produits de nettoyage, on utilisera de l'eau, de l'alcool, des détergents et/ou des désinfectants.

4.4.2 Les 10 principes du nettoyage à respecter

Il existe 10 principes à respecter pour garantir la bonne efficacité du procédé de nettoyage ¹⁶ :

1. le processus de nettoyage doit être compatible avec les activités de production et avec la classe d'air du local de production (matériels qualifiés et moyens adaptés).
2. les surfaces à nettoyer ne doivent pas être altérées par le processus de nettoyage (limiter l'abrasivité du procédé de nettoyage, compatibilité des détergents avec les matériaux à nettoyer).
3. le nettoyage ne doit pas diluer ou étaler la souillure sur les surfaces.
4. le nettoyage ne doit pas apporter de contamination supplémentaire.
5. le nettoyage ne doit pas être un vecteur de contamination par transfert de contaminants d'une zone vers une autre.
6. le procédé de nettoyage doit commencer dans la zone la plus critique (qui est la plus sensible à la contamination) pour se terminer dans la zone la moins critique.
7. le procédé de nettoyage doit se dérouler de la zone la plus sale vers la zone la moins sale (cependant, si ce principe est en contradiction avec le principe 6, le principe 6 est prioritaire).
8. il faut réaliser le nettoyage d'une zone dans le sens des flux d'air.
9. le personnel doit être formé et habilité à réaliser les opérations de nettoyage et les équipements doivent être qualifiés. L'opérateur en charge du nettoyage est tenu de respecter le plus justement possible le mode opératoire.
10. il faut toujours respecter les règles de sécurité lors des opérations de nettoyage pour limiter les risques pour l'opérateur, pour le médicament et pour l'environnement.

L'efficacité du nettoyage des locaux et du matériel est contrôlée en routine et est aussi prouvée lors des validations de nettoyage selon des procédures de validation en vigueur.

4.4.3 Exigences réglementaires

Les bonnes pratiques de fabrication exigent que les opérations de nettoyage soient « validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. Les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne doivent logiquement être fixés en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées » (Annexe 15 – Qualification et Validation – chapitre 36).

La validation de nettoyage étant considérée comme un point critique, fait presque systématiquement l'objet des questions lors d'audits par des clients ou d'inspections par des agences européennes ou américaines.

L'objectif de la validation de nettoyage est de démontrer que le procédé de nettoyage a été efficace et reproductible pour satisfaire le(s) critère(s) d'acceptation en limites résiduelles. Pour cela, classiquement, la validation de nettoyage est réalisée sur 3 essais consécutifs. Ce nombre de trois essais, entré en routine, est actuellement sujet à réflexions. En effet, la révision de l'annexe 15 des GMP européennes¹⁴ introduit la notion d'évaluation des risques pour définir le nombre d'essais de validation approprié. Ainsi, ce nombre de « trois essais consécutifs » demandé dans les BPF n'est plus demandé clairement dans la nouvelle version.

4.4.4 La validation du nettoyage ¹⁶

La littérature abonde de publications définissant les méthodes à mettre en œuvre et la définition des limites acceptables. Une approche matricielle est de plus en plus pratiquée afin de limiter les coûts de validation et se fonde sur la prise en compte des critères de solubilité et de toxicité des produits.

Sur les sites multi-produits notamment, si les équipements ne sont pas dédiés, alors la rationalisation de l'effort de validation est possible en utilisant une méthode de groupage : cela permet de diminuer le nombre d'essais de validation. Pour cela, il faut créer une matrice de groupage équipement(s) / produit(s).

- **Prérequis à la validation de nettoyage**

Une première étape très importante est la validation des prérequis. Ce n'est qu'une fois les prérequis validés que l'on peut commencer à développer et mettre en place la validation nettoyage.

- qualification des équipements,
- choix des produits de nettoyage,
- choix des matériels de nettoyage,
- procédure de nettoyage : suffisamment détaillée pour garantir l'efficacité et la reproductibilité du nettoyage,
- formation et qualification du personnel.

- **Matrice de groupage produit(s) / équipement(s)**

L'approche matricielle permet d'identifier les conditions les plus critiques c'est-à-dire où le nettoyage est le plus difficile. Pour cela, il faut déterminer le produit « worst-case » ou pire cas, qui subira l'effort de la validation de nettoyage.

Les différents produits fabriqués sur une ligne sont comparés ainsi entre eux et on détermine le produit le plus critique à nettoyer, les résultats déterminés sur ce dernier seront extrapolés aux autres produits.

Les substances actives du site sont alors classées en fonction des trois critères suivants :

- toxicité (dose létale 50 ou DL50)
- solubilité
- nettoyabilité

Ensuite, on constitue des matrices qui relient les équipements et les produits.

- **Détermination du critère d'acceptation**

Le critère d'acceptation correspond à une valeur limite fixée, déterminant si l'efficacité du nettoyage est satisfaisante et donc validée ou non. Il n'existe pas d'exigences réglementaires sur ce point, l'entreprise fixe ses propres limites résiduelles acceptables, basées sur la littérature et l'évolution des techniques analytiques. Les critères les plus employés aujourd'hui sont ceux du visuellement propre, le critère du 10 ppm et le critère du millième.

- **Justification des points de prélèvements**

Ils sont définis pour chaque équipement à l'aide d'experts connaissant parfaitement l'équipement à nettoyer. Ils sont justifiés scientifiquement et effectués sur les surfaces les plus représentatives de l'équipement, en contact avec le produit.

Les points de prélèvement identifiés sont des points critiques ou zones de rétention de contaminants liées à la géométrie de l'équipement (exemples : fond de cuve, organe d'agitation).

- **Méthodes de prélèvements**

Il existe deux types de prélèvements : direct et indirect.

- **Méthodes directes**

- *Méthode par essuyage ou swabbing*

Cette méthode consiste à appliquer un swab (sorte de coton tige) préalablement imprégné d'un solvant, sur la surface de l'équipement pour récupérer les résidus restants

après nettoyage. Le swab est ensuite trempé dans un solvant dans lequel les résidus se solubilisent, et ils seront dosés par des méthodes analytiques.

Méthode par contact

Par cette méthode, utilisée pour la recherche de contaminants microbiologiques, on utilise des boîtes contact (constituées de milieux gélosés). Ces boîtes sont appliquées sur la surface de l'équipement puis elles sont mises en culture.

Méthode par écouvillonnage

Cette méthode se rapproche de celle par swabbing mais est utilisée pour la recherche de contaminants microbiologiques. La différence avec la méthode de contact est que l'écouvillon permet d'accéder à des zones impossibles d'accès avec la boîte de contact. L'écouvillon est ensuite mis en milieu de culture.

○ **Méthodes indirectes**

La méthode indirecte est utilisée en complément ou lorsque les méthodes directes ne sont pas possibles à réaliser dans l'équipement ou que la surface de prélèvement est trop petite.

Cette méthode indirecte de prélèvement utilise la solution de rinçage dans laquelle sont solubilisés les résidus contaminants. La dernière solution de rinçage est prélevée, à un certain point de l'équipement et dans un volume défini.

● **Les méthodes d'analyses**

D'une part, les microorganismes types bactéries sont recherchés par des méthodes microbiologiques. D'autre part, différentes méthodes d'analyse physico-chimiques sont utilisées dans le but de rechercher des contaminants de nature chimique issus soit des matières des lots précédents, soit des produits de nettoyage utilisés. Quelque soit la méthode analytique employée, elle doit être validée.

Les résultats obtenus sont interprétés en fonction des critères d'acceptation fixés.

● **Validation des durées de stockage des équipements**

- temps de latence entre la fin de production et le début du nettoyage
- temps de latence entre la fin du nettoyage et le début de la production

● **Système documentaire**

La validation des méthodes de nettoyage est le seul moyen dont disposent les entreprises pour prouver que les étapes de nettoyage des équipements sont maîtrisées. La validation doit être correctement documentée afin de fournir tous les éléments nécessaires susceptibles d'être exploités lors d'audit ou d'inspection.

- **Protocole de validation**

C'est un document interne à l'entreprise qui définit les conditions de mise en place de la validation. Il est rédigé et approuvé avant la validation.

- **Procédure de nettoyage**

Elle décrit le mode opératoire de nettoyage sur lequel l'opérateur se base pour effectuer le nettoyage. Il doit être le plus précis possible, notamment pour le nettoyage manuel.

- **Rapport de validation**

Il est rédigé et approuvé par l'Assurance Qualité après exécution et revues des données brutes de la validation.

4.4.5 Revue du risque

Si l'on reprend en considération l'analyse de risque AMDEC sur la contamination croisée, ciblée dans la partie 3 de ce document, un nettoyage non maîtrisé en conditionnement primaire représentait un risque critique. Des actions correctives ont été prises et notamment la révision des procédures de nettoyage du site de production. La validation de nettoyage est actuellement en cours. Sachant que le processus de validation est un projet de longue envergure, nous n'avons à l'heure actuelle, pas assez de recul pour revoir efficacement la cotation de ce risque. Néanmoins, aucune réclamation patient n'est à déclarer. Lorsque la validation de nettoyage sera clôturée, le risque de contamination croisée lié à un mauvais nettoyage sera réduit à un risque acceptable.

La validation garde une place importante dans le quotidien d'un service assurance qualité, il faut sans cesse rester attentif car à tout changement de procédé de nettoyage, tout changement ou nouveaux équipements ou produits, il faudra mettre à jour l'analyse de criticité. Il sera alors possible qu'une nouvelle validation soit nécessaire.

4.5 Procédure de vide de ligne et vérification

A chaque fin de production, un vide de ligne et un nettoyage de ligne et du matériel est réalisé selon les procédures en vigueur. La vérification visuelle et la traçabilité de ces opérations sur des fiches d'enregistrement préviennent efficacement la contamination croisée entre deux produits.

Nous nous intéresserons à l'opération de vide de ligne en cours de conditionnement. En effet, cette étape du processus est considérée comme critique, comme le confirme l'analyse de risque AMDEC précédemment développée en partie 3.

4.5.1 Définition du vide de ligne

Selon les bonnes pratiques de fabrication ¹¹, avant de commencer toute opération de fabrication ou de conditionnement, la zone de travail, le matériel, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer ; toute matière première, tout produit, résidus de fabrication antérieure ou document devenu inutile doivent être éliminés (chapitres 5.35 et 5.45).

Le vide de ligne a pour objectif d'une part de supprimer les articles de conditionnement, produits, éléments d'impression et documents de la production antérieure lorsque ceux-ci ne sont pas utiles à la production suivante. D'autre part, le vide de ligne permet le nettoyage des équipements et de l'atelier de production.

Ainsi, le vide de ligne apparaît comme une suite d'opérations à effectuer par le personnel formé, dans un atelier de conditionnement et sur des équipements composant la ligne de conditionnement. L'objectif est de garantir la qualité pharmaceutique des opérations et de lutter contre les contaminations croisées. Ce sont des opérations pharmaceutiques à part entière.

4.5.2 Quand effectuer un vide de ligne ?

Le vide de ligne est appliqué lorsque l'on passe d'une production de médicament à une autre. Cependant, ce changement de production compte plusieurs cas :

- **Vide de ligne total :**

Le vide de ligne est total lorsqu'il y a un changement de produit ou avant une décontamination. Par changement de produit on entend passage du conditionnement d'un médicament à un autre médicament totalement différent ; on parle de changement de format. Dans ce cas, tous les composants de la production précédente, inutiles à la production suivante, doivent être retirés de l'atelier (semi-finis (gélules, comprimés, ...) et articles de conditionnement (notices, étuis, ...)).

- **Vide de ligne partiel :**

Lorsque le vide de ligne est partiel, seuls les composants inutiles à la production suivante sont écartés. Plusieurs cas de changement de production partiel sont à considérer :

- **changement de présentation :**

Dans les cas suivants, on conserve en atelier les semi-finis et articles de conditionnement primaires. Seule la présentation apparente extérieure changera donc on supprimera les articles de conditionnement secondaires (étiquette, notice, ...).

- médicament à destination d'un pays à un même médicament à destination d'un autre pays,

- médicament à usage hospitalier à un même médicament destiné au circuit de distribution ville,

- cas particulier avec changement des semi-finis : un pilulier de médicament A à un pilulier de médicament B de la même gamme.

- **changement de lot :**

Ici, la ligne de conditionnement fabrique le même médicament mais le lot de semi-fini conditionné change (par exemple passage des gélules du lot K0001 au lot K0002). Dans ce cas, on retire toutes les gélules de la trémie d'alimentation et des contenants de l'atelier de conditionnement. On retire aussi les produits semi-finis. On procède également au changement des éléments d'impression à savoir : le numéro de lot et éventuellement la date de péremption imprimés sur les étuis, les pots ou les blisters. Seront conservés dans l'atelier tous les articles de conditionnement primaires, secondaires et tertiaires.

- **changement du code article d'un composant :**

Dans ce cas, il faut être vigilant à la référence de chaque composant qui entre dans la composition du produit fini. Par exemple, le code article des piluliers peut changer entre deux productions du même produit. On écarte alors de la ligne de conditionnement et de l'atelier tous les piluliers codés par l'ancienne référence. Tous les autres composants peuvent être conservés sur la ligne.

- **incident qualité ou essai :**

Une partie de la ligne de conditionnement peut faire l'objet d'interventions de maintenance ou d'essais divers. Suite à cet événement, il est important d'effectuer un vide de ligne partiel sur la partie de la ligne considérée pour éviter tout risque de contamination croisée lors de la reprise de la production.

Dans cette partie, on présentera uniquement les vides de ligne totaux, qui concernent l'ensemble de la ligne de conditionnement et de l'atelier. Les vides de ligne partiels ne seront pas abordés car ils constituent une particularité qui peut être déduite des opérations à réaliser lors des vides de ligne totaux.

4.5.3 Comment effectuer les vides de ligne ?

Il faut d'abord définir les règles de base à toute opération de production pour garantir une démarche qualité :

- ⇒ Les opérateurs doivent connaître la démarche générale du mode opératoire du vide de ligne.
- ⇒ Ils doivent toujours commencer par le vide de ligne (les équipements) et finir par le vide d'atelier.
- ⇒ Au niveau d'un équipement, le vide de ligne doit toujours débiter par la source (remplisseuse, distributeur de gélules, ...), et poursuivre la réalisation du vide en fonction des étapes chronologiques du conditionnement du produit. De plus, les opérations sont effectuées en commençant en haut de l'équipement et en descendant vers le sol.
- ⇒ Le personnel renseigne la fiche d'enregistrement du vide de ligne et du nettoyage en temps réel, et au fur et à mesure des opérations.

Les opérations du vide de ligne sont classées en deux temps :

- la réalisation du vide de ligne en fin de conditionnement A,
- la vérification de la conformité du vide de ligne en début de conditionnement B.

- **Réalisation du vide de ligne**

L'opération de vide de ligne commence en fin de production, à partir du moment où tous les produits finis sont mis en carton et disposés sur la palette d'expédition. L'ensemble des outils qui composent la ligne sont arrêtés, pour des raisons de sécurité. On distingue deux opérations : le vide de ligne et le nettoyage.

Vide de ligne

Dans un premier temps, le personnel débarrasse, de la ligne de conditionnement et de l'atelier, tout composant devenu inutile pour la production suivante. Cela concerne les équipements, les bacs de rejets de conditionnement et l'atelier dans sa globalité (sol, bureau, poubelle papier, panneau d'identification...).

Le principe de base est de veiller à regarder chaque élément à vider dans son intégralité c'est-à-dire dedans, devant, derrière, au dessus et en dessous. Le personnel doit rester attentif aux zones des équipements les plus critiques, il n'hésite pas à ouvrir les carters de sécurité pour explorer l'intégralité de la ligne.

En fonction des données de la production suivante, le personnel évacue ou non, en retour magasin, les articles de conditionnement non marqués et les semi-finis devenus inutiles. Les rejets de conditionnement sont comptabilisés et collectés dans la zone prévue à cet effet.

Nettoyage

Dans un deuxième temps, lorsque tout est vide, le personnel nettoie les équipements de toute poussière et résidu provenant de la production précédente.

La figure 20 qui suit expose la suite logique des opérations à réaliser lors du vide de ligne en fin de conditionnement de formes sèches en piluliers. Sur le site industriel considéré, les lignes de conditionnement sont scindées en deux parties : primaire et secondaire qui représentent chacune un atelier avec des opérateurs différents.

Dans l'atelier de conditionnement primaire, le produit semi-fini (gélules) est en contact direct avec l'air ambiant. Dans l'atelier secondaire, le produit est à l'abri dans son conditionnement primaire, il suit le processus de conditionnement jusqu'à la mise en carton en bout de ligne. Le convoyeur parcourt l'ensemble de la ligne pour relier le conditionnement primaire au conditionnement secondaire.

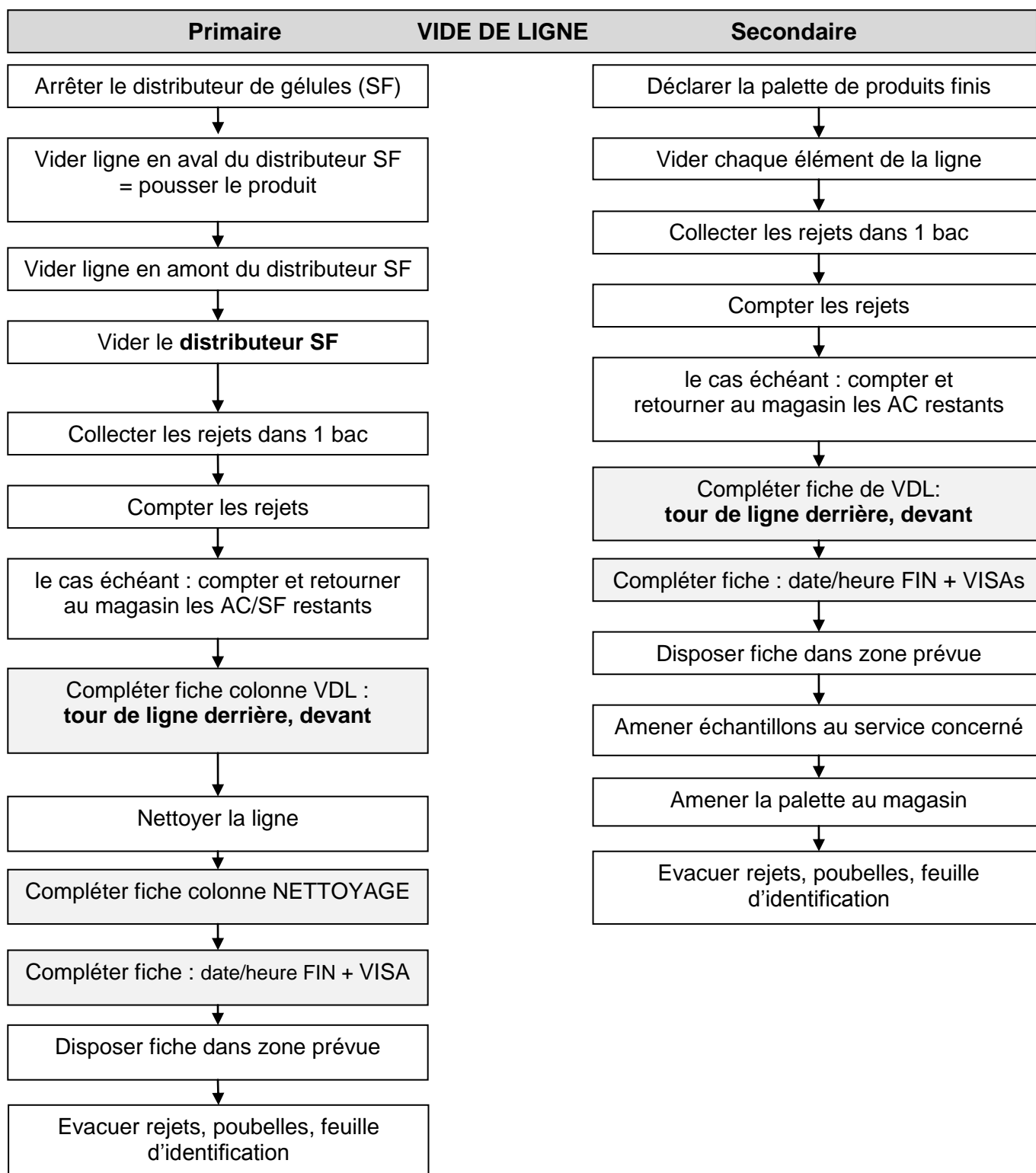


Figure 20 : Diagramme des opérations d'un vide de ligne total sur une ligne de conditionnement de formes sèches

- **Vérification du vide de ligne**

La vérification du vide de ligne représente le dernier verrou de sécurité avant de commencer une production conforme. De plus, cette opération est une exigence des bonnes pratiques de fabrication (chapitre 5.45) avant tout début de conditionnement.

La vérification des vides de ligne ne s'effectue pas par l'opérateur qui réalise le vide de ligne. Il faut obligatoirement deux personnes bien distinctes pour un contrôle efficace.

De la même façon que pour les opérations de réalisation, la vérification du vide de ligne commence par les équipements et fini par l'atelier. Concernant les équipements, on débutera par la vérification du derrière de la ligne, puis on reviendra au début devant la ligne pour poursuivre en fonction du déroulement chronologique des étapes de conditionnement.

Lors de la vérification, l'opérateur vérifie les mêmes items que pour le vide de ligne, ainsi que la propreté visuelle du matériel.

Cette opération est tracée sur la fiche de vide de ligne de la production précédente, préalablement complétée.

Un vide de ligne correctement réalisé et une vérification de celui-ci conforme, permettent de garantir l'aptitude qualité de la ligne à conditionner un nouveau produit.

- **Non-conformité du vide de ligne**

C'est précisément le cas lorsque l'on retrouve en atelier des articles de conditionnement ou des semi-finis du produit précédemment conditionné, après une opération de réalisation de vide de ligne, alors qu'ils sont inutiles à la nouvelle production.

Si la vérification n'est pas conforme ; alors le vérificateur qui constate un problème le signale à la personne ayant effectué le vide de ligne. La vérification est suspendue et l'opérateur ayant effectué le vide de ligne remet immédiatement en conformité l'élément de la ligne considéré comme non conforme. Lorsque l'anomalie est corrigée, alors la vérification peut reprendre.

En cas d'anomalie grave ou inhabituelle, le responsable hiérarchique est informé et peut être consulté afin de décider des mesures à prendre.

4.5.4 Qui réalise le vide de ligne ?

Le vide de ligne est impérativement réalisé par le personnel formé sur la ligne de conditionnement concernée.

En effet, il est indispensable que l'opérateur soit familiarisé avec le fonctionnement de la ligne de conditionnement sur laquelle il effectuera son vide de ligne. Les opérateurs d'une ligne de conditionnement ne sont pas habilités à faire un vide de ligne sur une autre ligne de conditionnement s'ils n'y sont pas formés.

Pour qu'un opérateur soit habilité à effectuer un vide de ligne, il aura préalablement été qualifié suivant un programme de formation dûment établi. Il faudra différencier la qualification à la réalisation du vide de ligne et la qualification à la vérification du vide de ligne. En effet, la vérification est le dernier contrôle qualité avant de commencer une production conforme. L'opérateur responsable de ce contrôle devra être doublement sensibilisé à sa responsabilité.

4.5.5 Documentation

Les opérations de vides de ligne doivent être rigoureusement documentées dans une procédure appropriée afin d'en fixer des bases communes pour les opérateurs sur toutes les lignes de conditionnement.

En pratique, les opérations de vide de ligne doivent s'effectuer selon des modes opératoires exhaustifs dûment rédigés et mis à la disposition du personnel de conditionnement.

Enfin, on s'assurera que les opérations soient correctement effectuées. Les opérateurs renseigneront en temps réel des fiches d'enregistrement de vide de ligne qu'ils joindront au dossier de lot.

- **Procédure** de vide de ligne et de nettoyage de routine sur ligne de conditionnement

Ce document de référence décrit les dispositions afin de réaliser un vide de ligne efficace sur ligne de conditionnement. Il détaille la démarche générale ainsi que les spécificités des opérations à réaliser sur chaque ligne de conditionnement du site pharmaceutique.

Concrètement, le contenu d'une procédure de vide de ligne et de nettoyage de routine dans le service conditionnement, doit aborder les champs suivants :

- objet et domaine d'application
- responsabilités
- définitions : différents types de vide de ligne, éléments / équipements qui composent les lignes et matériel de nettoyage
- dispositions : affectation et répartition des tâches de vide de ligne et de nettoyage, et de la vérification, mise en évidence des zones critiques de chaque équipement
- annexes contenant les supports utilisés en ateliers : fiches d'enregistrement de relevé d'activité et supports visuels méthodologiques.

L'opération de vide de ligne étant une opération critique, la volonté de l'équipe d'analyse de risque est de mettre à jour la procédure avec des illustrations des zones critiques à considérer. Un long travail d'identification des zones sensibles a été alors mis en place avec la contribution de l'ensemble du personnel de conditionnement. La procédure reprend aujourd'hui chaque équipement qui compose la ligne, avec l'illustration par une ou plusieurs photographies des zones critiques dans lesquelles peuvent se loger des semi-finis ou articles de conditionnement.

- **Fiches** d'enregistrement du vide de ligne et de nettoyage de routine, et vérification, des lignes de conditionnement

Ce sont des enregistrements papiers complétés pendant les vides de ligne et les vérifications, qui prouvent que les opérations ont été suivies selon la procédure associée. Ces fiches tracent les différentes opérations ; elles sont jointes au dossier de lot du produit concerné.

Chaque fiche de vide de ligne et de nettoyage est spécifique à un atelier de conditionnement. En effet, la fiche reprend pour chaque ligne de conditionnement, le vocabulaire technique des différents équipements qui la composent. Ainsi, pour chaque élément considéré, l'opérateur consignera sur la fiche les composants qu'il a vidé de tel ou tel élément. La figure 21 suivante est un exemple d'une fiche de vide de ligne et de nettoyage de routine d'une ligne de conditionnement primaire de mise en pilulier de formes sèches (gélules, comprimés, ...). On distingue ainsi deux temps : la réalisation et la vérification du vide de ligne, qui sont effectuées par deux personnes différentes (donc 2 visas).

Les informations consignées au fur et à mesure de l'avancement des opérations de vide de ligne, sont les suivantes :

1. nom, code article et numéro de lot du produit précédemment conditionné,
2. type de vide de ligne : total ou partiel,
3. date et heure du début de la réalisation du vide de ligne et du nettoyage de routine,
4. check liste des différents équipements de la ligne à vider et à nettoyer,
5. date et heure de fin de la réalisation du vide de ligne et du nettoyage de routine et visa du ou des opérateurs ayant réalisé l'opération,
6. date et heure du début de la vérification du vide de ligne et du nettoyage de routine,
7. check liste des différents équipements de la ligne à vérifier,
8. date et heure de fin de la vérification du vide de ligne et du nettoyage de routine et visa de l'opérateur ayant réalisé l'opération,
9. nom, code article et numéro de lot du produit à conditionner.

- **Supports visuels** mis en place en atelier de conditionnement

La procédure de vide de ligne est un document assez important en termes de volume, notamment à cause des photos de chaque équipement et du nombre de ligne de conditionnement à traiter. Il faut garder à l'esprit que les acteurs du vide de ligne sont des hommes de terrain et que même s'ils ont accès aux procédures version papier en atelier, en pratique leur manipulation n'est pas si commode.

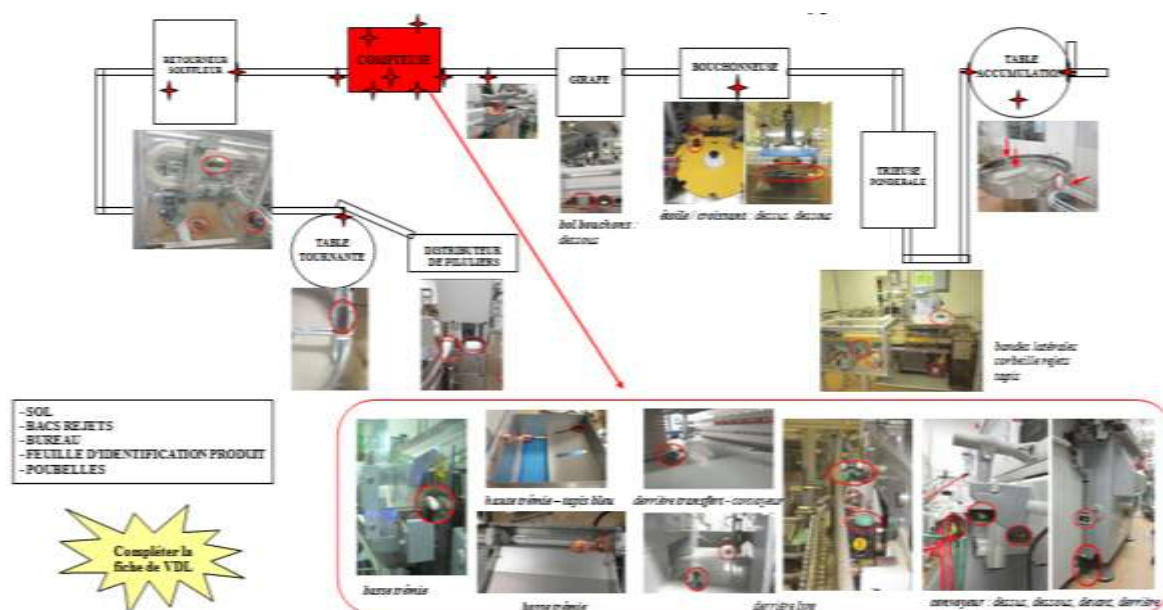


Figure 22 : poster méthodologique du vide de ligne sur une ligne de conditionnement primaire de mise en pilulier de formes sèches

En vue de l'importance du risque de contamination croisée lié à un vide de ligne non conforme, l'objectif est de mettre en place un outil visuel supplémentaire en atelier, facilement et rapidement compréhensible pour tout personnel de conditionnement. Il a alors été élaboré des supports, comme l'exemple de la figure 22 ci-dessus, présents dans chaque atelier, qui serviront d'aide à la méthodologie du vide de ligne et à la vérification, en parallèle de la fiche de vide de ligne (figure 21). Ce sont des posters au format A3 qui schématisent la ligne de conditionnement avec ses différents éléments comme listés sur la fiche associée.

Ces posters sont un outil précieux pour illustrer les risques potentiels de contaminations croisées lors de l'opération de vide de ligne. Ils font apparaître les zones critiques à ne pas négliger, pour chaque équipement de la ligne de conditionnement. Les photos sont celles présentes dans la procédure générale de vide de ligne, elles représentent les zones critiques, avec des exemples de non conformités (composants

restés sur ligne entourés en rouge). Néanmoins, ces exemples ne sont pas exhaustifs, d'autres zones sensibles non identifiées à ce jour peuvent retenir des composants opportuns. L'efficacité du vide de ligne dépendra alors du savoir-faire de l'opérateur qui le réalisera ; il faut pour cela garder un champ de vision global de la ligne de conditionnement et de ses équipements.

4.5.6 Revue du risque

Cause	Evaluation du risque avant action corrective					Mesures de maîtrise	Evaluation du risque après action corrective				
	F	G	D	C	Type de risque		F	G	D	C	Type de risque
Atelier / équipement contaminé par produit précédent	4	4	3	48	critique	- Révision procédure de vide de ligne - Double contrôle (vérification du VDL) - Formation du personnel	2	4	1	8	mineur

La réduction du risque de rétention de composant sur ligne en fin de conditionnement se fait d'abord par la révision de la procédure générale de vide de ligne. Les différents éléments de la ligne et de l'atelier de conditionnement à vider sont clairement définis dans la procédure mise à jour. Les zones de rétention les plus critiques sont identifiées, notifiées et illustrées d'exemples concrets de non-conformité.

De plus, les fiches d'enregistrement des vides de lignes sont reformatées pour correspondre au plus près des pratiques du terrain. Elles listent les équipements à vider, spécifiques à chaque ligne de conditionnement ; et tracent les composants à vider en fonction du type de vide de ligne appliqué.

Des supports méthodologiques sont également mis en place sur chaque ligne de conditionnement. Ceux ci sont un outil pratique pour guider le personnel vers les zones les plus sensibles au risque de contamination croisée.

Ces mesures correctives contribuent à réduire la fréquence d'apparition du risque (F), passant de 4 à 2 dans la cotation selon la méthode AMDEC.

Ensuite, le risque est réduit à un niveau acceptable par l'amélioration de la détectabilité d'un mauvais vide de ligne. En effet, la répartition des tâches de réalisation et de vérification du vide de ligne a été redéfinie. Le double contrôle permet alors de prévenir efficacement le risque de contamination croisée sur ligne de conditionnement

en augmentant sa détectabilité. En effet, la cotation de la détectabilité passe à 1 suite à la mise en place de la vérification par une tierce personne.

L'ensemble du personnel de conditionnement est enfin formé à la nouvelle procédure de vide de ligne, au mode opératoire et à l'utilisation des supports mis en place en atelier. L'accompagnement du personnel suite à la formation et à l'application de la nouvelle procédure a permis de réduire le risque lié aux mauvais vides de ligne à un niveau acceptable, dit mineur.

La pérennité de cette maîtrise du risque réside essentiellement dans le comportement des opérateurs de conditionnement et l'application de la procédure. Dans cette optique, le personnel devra être régulièrement resensibilisé au risque de contamination croisée lié aux vides de ligne.

CONCLUSION

La gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique a pris une importance croissante au cours des dernières années, notamment par la fabrication de produits hautement actifs. La contamination croisée est un dommage qui peut survenir à toute étape de la vie du médicament et qui génère des conséquences chez le patient et pour l'entreprise mise en cause.

La récente mise à jour du volume 4 des GMP concernant la gestion du risque de contamination croisée démontre bien l'importance de ce sujet au sein des industries de santé. Ces nouvelles recommandations nécessitent l'implication des industries afin qu'elles connaissent vraiment les produits qu'elles manipulent, leurs limites d'installation, les procédés et les équipements utilisés. L'objectif est de fabriquer des médicaments de qualité, de manière rentable et tout en préservant la santé du patient. En vue de cet objectif, un processus de management du risque est nécessaire pour démontrer que le risque de contamination croisée est réduit à un niveau acceptable.

Pour gérer ses risques, l'industrie pharmaceutique s'inspire des outils définis dans l'ICH Q9, et reprend toutes les phases du management du risque Qualité. Il s'agit dans un premier temps d'apprécier le risque selon trois phases : l'identification, l'analyse et l'évaluation. Puis vient l'étape de maîtrise du risque par la mise en place d'actions correctives ou préventives, tenant en compte de la criticité et donc du niveau de priorité. Enfin, la revue du risque s'assure que les moyens mis en œuvre permettent effectivement de maîtriser le risque à un niveau acceptable.

Les BPF fournissent des directives afin de réduire les risques de contamination croisée. Elles distinguent les mesures techniques des mesures organisationnelles, mais il faut bien considérer les deux. Les moyens mis en œuvre peuvent être préventifs ou curatifs. En pratique, les moyens techniques existent et sont très performants, le dernier maillon de la chaîne dans la maîtrise de la contamination est l'application par l'homme des exigences et des contraintes. La communication tout au long du processus entre les différents acteurs contributeurs, ainsi que la sensibilisation du personnel à travers des formations sont alors essentielles.

Il convient de préciser que cette thèse n'a pas pour objet de dresser une liste exhaustive des processus de prévention des risques. Elle souligne l'importance et les enjeux de mettre en place de tels processus au sein des industries pharmaceutiques. Il appartient à chaque entreprise de s'approprier ces principes et de les adapter en fonction de son activité, de sa taille et de ses objectifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Partie III, Gestion du risque Qualité (ICH Q9) p.237-257, Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), version 9, N° 2014/1 bis
2. Gestion des risques de l'entreprise, B. Barthélémy, J. Quibel, Techniques de l'ingénieur, ag1100, avr 2000
3. La sureté de fonctionnement, méthode pour maîtriser les risques, Y. Mortureux, Techniques de l'ingénieur, ag4670, oct 2001
4. AMDE (C), Y. Mortureux, Techniques de l'ingénieur, se4040, oct 2005
5. Méthode HACCP – Méthode pragmatique, M. Federighi, Techniques de l'Ingénieur, SI6210, dec 2009
6. HAZOP, une méthode d'analyse des risques – principe, M. Royer, Techniques de l'Ingénieur, se4031, avr 2009
7. Arbres de défaillance, des causes et d'évènement, Y. Mortureux, Techniques de l'Ingénieur, se4050, oct 2002
8. Analyse préliminaire de risques, Y. Mortureux, Techniques de l'ingénieur, se4010, oct 2002
9. DUQUESNE Alix, Gestion des risques en industrie pharmaceutique, initiation à la gestion de crise, 114p, Th. d'exercice, pharmacie, Nantes, 2011
10. Conception d'une grille d'audit relatif au risque de contamination croisée, STP Pharma Pratiques, vol 19, n°1, janv/fev 2009
11. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), N° 2014/1 bis
12. Gestion du risque de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique, ASPEC, 1993
13. Historique d'une alerte résolue : Furosémide Teva 40mg, comprimé sécable, Juin 2013 [réf. du 28 Octobre 2014], Disponible sur <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Furosemide-Teva-40-mg-comprime-secable/>
14. Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, EudraLex – Volume 4, révision du 13 Août 2014, entrée en vigueur le 1^{er} Mars 2015, Disponible sur ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
15. 21 CFR parts 210 et 211, Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs; General & for Finished Pharmaceuticals. Révisée en 2003
16. A. Baricault, Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage, Th D Pharm, Bordeaux, 2014.