

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

جامعة مولود معمري  
FIZI OUZOU



Département de Pharmacie  
N° D'ORDRE :

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Présenté et soutenu publiquement

Le 19 JUILLET 2017

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie  
Thème

**Méthodes d'analyse de risque en industrie pharmaceutique :  
Cas des méthodes appliquées en contrôle qualité.  
Application à la validation de nettoyage d'un équipement**

Réalisé par :

BENNAI Nassima

BOUKHALFA Meriem

Promoteur: Dr MAMOU.M  
Co-Promoteur: BOURSOUTI Mourad

Membres du jury :

Dr. KESSAL. F MAHU Faculté de Médecine UMMTO Présidente de jury  
Dr. BENSISAID. H MAHU Faculté de Médecine UMMTO Examineur

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016/2017

# *Remerciements*

Nous tenons à remercier en premier lieu, **Allah**, de nous avoir donné la santé, la volonté, la foi et le courage pour réaliser ce travail.

**A notre encadreur Dr MAMOU. M maître assistant en chimie analytique et vice doyen de la faculté de médecine de Tizi Ouzou**

Vous nous avez fait le grand honneur et le plaisir d'être notre encadreur, et d'accepter de nous diriger avec bienveillance et rigueur.

Veillez accepter, cher maître, nos vifs remerciements et notre profonde gratitude pour l'aide précieuse que vous nous avez accordé pour réaliser ce travail.

**A notre Co-promoteur Mr BOURSOUTI.M résident en chimie analytique**  
Merci pour votre aide et votre soutien

**Aux membres de jury**

**Dr KESSAL. F maître assistant en pharmacie galénique**

Grande a été notre joie et profonde notre gratitude lorsque vous avez accepté de présider le jury de notre thèse.

Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité.

Veillez agréer, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance, notre profond respect et notre grande considération.

**Dr BENSISAID. H**

C'est pour nous un honneur et un grand privilège de vous avoir dans notre jury de thèse.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre gratitude et de notre grande estime.

**Au responsable de la ligne de production crème et gel à Biopharm KAOUANE.**

**A**

Merci pour votre aide et vos conseils tout au long de notre stage à Biopharm.

Recevez notre profonde gratitude.

On n'oublie pas d'associer à nos remerciements tout le personnel du site pharmaceutique Biopharm, pour leur gentillesse et leur bon accueil.

Enfin nous remercions tous ceux qui d'une manière ou une autre, ont contribué à la réalisation de ce modeste travail.



**Merci**



## Liste des figures

**Figure 01** : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique

**Figure 02** : Représentation de l'arbre de défaillance

**Figure 03** : Démarche pour la constitution d'un arbre de défaillance

**Figure 04** : Déroulement d'une analyse HAZOP

**Figure 05** : Les 12 étapes de HACCP

**Figure 06**: Arbre décisionnel pour la détermination des CCP

**Figure 07** : Schéma des principes de l'analyse AMDEC

**Figure 08** : Les 5M

**Figure 09** : Triangle de contamination.

**Figure 10** : répartition des modes de défaillance en fonction des étapes de procédé

**Figure 11** : répartition des modes de défaillance en fonction de leur criticité par étape de procédé

**Figure 12** : répartition des modes de défaillance en fonction du niveau de criticité

**Figure 13** : répartition des modes de défaillance en fonction des 5M



## Liste des tableaux

**Tableau 1 :** Tableau de synthèse d'une analyse HAZOP

**Tableau2:** Principe 01 de HACCP

**Tableau3 :** les indices de gravités et ses correspondances

**Tableau4 :** les indices de fréquence d'apparition et ses correspondances

**Tableau 5:** les indices de la détectabilité et ses correspondances

**Tableau 6 :** Tableau représente les principales méthodes d'analyse des risques

**Tableau 07 :** Avantages et inconvénients du prélèvement direct

**Tableau 08 :** Avantages et inconvénients du prélèvement indirect par rinçage supplémentaire.

**Tableau 09 :** Avantages et inconvénients du prélèvement indirect par rinçage final.

**Tableau 10 :** Avantages et inconvénients du prélèvement sur lot placebo.

**Tableau 11:** valeurs d'évaluation de l'occurrence

**Tableau 12 :** Valeurs d'évaluation de la sévérité

**Tableau 13 :** valeurs d'évaluation de la détection

**Tableau 14 :** l'échelle de classification de risque selon la criticité

**Tableau 15 :** tableau AMDEC

**Tableau 16:** Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape du choix du traceur.

**Tableau17 :** Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de l'établissement des la limite d'acceptation

**Tableau18 :** Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de validation de la procédure de nettoyage.

**Tableau19 :** Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de validation des procédures d'analyse.

**Tableau 20 :** Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de détermination des zones critiques de l'équipement

**Tableau 21 :** Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape du prélèvement.



---

**Tableau 22:** valeurs de l'occurrence, la sévérité, la détectabilité et la criticité, escompté en cas d'application des actions correctives.

**Tableau 23:** Nombre de modes de défaillances relevés, de causes et de conséquences potentielles par étape de procédé.

**Tableau 24 :** Répartition des modes de défaillance en fonction des étapes de procédé

**Tableau 25:** valeurs d'occurrence, sévérité, détectabilité et de criticité avant et après les actions proposées.

**Tableau 26:** nombre de mode de défaillance en fonction de leur criticité par étape de procédé.

**Tableau 27 :** Répartition des modes de défaillances en fonction du niveau de criticité

**Tableau28 :** Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M



## Liste des abréviations

**AC** : Articles de conditionnement

**AdD**: Arbre de Défaillance

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

**AMM** : Autorisation de la Mise sur le Marché

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

**APR**: analyse préliminaire du risque

**BPF** : Bonne Pratique de Fabrication

**CA** : Critères d'acceptation

**CCP** : Critical control points

**CCMT**: Contamination croisée maximale tolérées

**CGMPTs**: Current Good Manufacturing Practices

**GMP**: Good manufacturing practices

**DL50**: Dose Létale 50

**DTJ**: Dose Thérapeutique Journalière

**FDA**: Food and Drug Administration

**FTA**: Fault Tree Analysis

**HACCP**: Hazard Analysis Critical Control Point

**HAZOP**: Hazard Operability Analysis

**ICH**: International conference of harmonization

**ICI**: Imperial chemical industries

**ICMSF**: International commission on microbiological specifications for foods

**ISO**: Organisation Nationale de Normalisation

**MP** : Matière Première

**NOEL** : Not Observed Effect Level

**PDV**: Plan Directeur de Validation

**PF** : Produit Fini

**PPM** : Partie Par Million

**QC** : Qualification de Conception

**QI** : Qualification d'installation

**QO** : Qualification Opérationnelle



**QP** : Qualification de Performance

**UIC** : Union des industries chimiques

**UFC** : Unité Formant Colonie

**ZAC** : Zones d'atmosphères

# Tables des matières

---

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

**Partie théorique :** gestion de risque, contamination croisée et validation de nettoyage.

## Chapitre I : Gestion de risque qualité en industrie pharmaceutique .

1. Notions de risque et de qualité .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2. Exigences réglementaires .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.1 Présentation de l'ICH Q9 .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2 Présentation du processus général de gestion du Risque.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.1. Responsabilités .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.2. Initiation du processus de gestion des risques qualité.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.3. Etude de risque .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.3.1. Appréciation du risque .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.3.2. Maîtrise du risque .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.3.3. Communication sur le risque.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.3.4. Revue du risque .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3. Outils de gestion de risque qualité .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.1- Arbre de défaillance .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.1.1. Historique .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.1.2. Principe.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.1.3. Objectifs .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.1.4. Déroulement .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.1.5. Avantages et inconvénients .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.1.6. Cas possibles d'utilisation.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.2- analyse préliminaire des risques .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.2.1. Historique .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

## Tables des matières

---

3.2.2. Principe.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.2.3. Déroulement .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.2.4. Identification de l'éventualité d'apparition d'un risque	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.2.5. Evaluation qualitative des conséquences possibles sur la santé publique	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.2.6. Classement du danger en combinant la gravité et la fréquence	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.2.7. Identification des mesures correctives possibles	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.2.8. Avantages et inconvénients .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.2.9. Cas possibles d'utilisations .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.3-Hazard Operability Analysis (HAZOP).....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.3.1. Historique .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.3.2. Principe.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.3.3. Le déroulement.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.3.4. Avantages et inconvénients .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.3.5. Cas possibles d'utilisations .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.4. HACCP.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.4.1. Historique .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.4.2. Que signifie HACCP ? .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.4.3. Etapes de HACCP .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.4.4. Avantages et inconvénients de la méthode HACCP	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.4.5. Cas possibles d'utilisations .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.5. AMDEC .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.5.1. Historique .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.5.2. Définition de l'AMDEC .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.5.3. But de L'AMDEC .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.5.4. Défaillance ?.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.5.5. Aspect de la méthode .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

## Tables des matières

---

3.5.6. Démarche AMDEC (déroulement) .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.5.7. Avantages et inconvénients de la méthode AMDEC	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.5.8. Cas possibles d'utilisation.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4. Tableau récapitulatif.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
5. Classement et filtration des risques .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
6. Méthodes de base simple.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7. Avantages et limites de la gestion des risques dans l'industrie Pharmaceutique	<b>Erreur !</b>
<b>Signet non défini.</b>	
7.1. Avantages .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7.2. Limites.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

### **Chapitre II : Contamination croisée et validation des procédés du nettoyage**

1. Contamination .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.1. Définition .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.2. Types de contamination .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.2.1. Contamination particulaire .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.2.2. Contamination microbiologique.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.2.3. Contamination chimique .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.2.4. Contamination croisée ? .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.3. Les sources et les vecteurs de la contamination croisée	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.3.1. Les sources .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.3.2. Les vecteurs.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.3.3. Les récepteurs.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.4. La Prévention de la contamination.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.5. Conséquences d'un cas de contamination croisée sur la santé publique et sur l'entreprise .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

## Tables des matières

---

2. Validation des procédés du nettoyage .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.1. Le nettoyage .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.1.1. Définition .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.1.2. L'objectif principal du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.1.3. Les 10 principes du nettoyage à respecter .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.1.4. Exigences règlementaires .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2. Validation des procédés du nettoyage .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.1. Définition de la validation du procédé du nettoyage	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.2. Les objectifs de la validation du nettoyage .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.3. Les différents types de validation.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.4. Les contexte règlementaire.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.4.1. Les bonnes pratiques de fabrication .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.4.2. Les cGMPs .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.5. Que doit- on valider ? .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.6. Les pré requis à la validation du nettoyage .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.6.1. Qualification des équipements .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.6.1.1. Définition .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.6.1.2. Qualification de conception .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.6.1.3. Qualification d'installation.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.6.1.4. Qualification opérationnelle .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.6.1.5. Qualification de performance.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.6.2. Qualification du personnel .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.6.3. Qualification des locaux.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.6.4. Qualification du matériel et des agents de nettoyage	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2.7. Etapes de validation de nettoyage selon l'approche pire cas	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

# Tables des matières

---

2.2.7.1 Choix du traceur ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2.7.2 Les critères d'acceptation ..... **Erreur ! Signet non défini.**

## **Partie pratique : Application de la méthode AMDEC sur la validation de nettoyage des équipements**

1. Présentation de lieu de l'étude ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2. Matériels et méthodes..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.1. Matériels..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2. Méthodes ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2.1.Déroulement ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2.2.Expression des résultats ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2.2.1. Les pré-requis la validation du nettoyage ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2.2.2.La Mise en place et exécution de la stratégie de validation du nettoyage  
..... **Erreur ! Signet non défini.**

3. Résultats ..... **Erreur ! Signet non défini.**

3.1. Application de la méthode AMDEC aux Pré-requis à la validation du nettoyage  
..... **Erreur ! Signet non défini.**

3.1.1.Choix du traceur ..... **Erreur ! Signet non défini.**

3.1.2. Etablissement de la limite d'acceptation ..... **Erreur ! Signet non défini.**

3.1.3. Validation de la procédure de nettoyage ..... **Erreur ! Signet non défini.**

3.1.4. Application de la méthode AMDEC à la Validation des procédures d'analyse  
..... **Erreur ! Signet non défini.**

3.2. Reproductibilité du procédé de nettoyage ..... **Erreur ! Signet non défini.**

3.2.1. Détermination des zones critiques de l'équipement..... **Erreur ! Signet non défini.**

3.2.2. Plan d'échantillonnage : prélèvement ..... **Erreur ! Signet non défini.**

## Tables des matières

---

3.4. Valeurs escomptées de l'occurrence, la sévérité, la détectabilité et la criticité après application des actions proposées. ....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.5. Répartition du nombre de « modes de défaillances-causes- effets » pour chaque étape du procédé .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.6. Répartition des modes de défaillance en fonction des étapes de procédé	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.7. répartition des valeurs d'occurrence, sévérité, détectabilité, et de criticité selon le procédé de validation, avant et après application des actions correctives	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.8. Répartition des modes de défaillance en fonction de leur criticité par étape de procédé .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.9. Répartition des modes de défaillances en fonction du niveau de criticité.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.10. Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4. Discussions .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.1. Modes de défaillances relevés .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.2. Répartition des modes de défaillances relevés le long du procédé de validation du nettoyage .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.3. Criticité des modes de défaillances relevés (critères de cotations, criticités relevées) .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.4. Actions correctives et préventives proposées.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.5. Criticité des modes de défaillances relevés après l'application des actions correctives .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.6. AMDEC : intérêts, limites.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>92</b>

# *Introduction générale*

---



## INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est l'un des secteurs d'activité les plus novateurs. Elle est composée d'entreprises qui mettent au point et fabriquent des produits médicamenteux.

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières (MP) en produits finis (PF). Elle répond à des normes de qualité nationales et internationales très strictes dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits.

Dans ce cadre, les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication). Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur conformité aux spécifications comprises dans les dossiers d'enregistrement. Elles concernent les locaux, le matériel, le personnel, les matières et les méthodes de fabrication à tous les stades.

Cependant lors de la production, le médicament est exposé à des risques de contamination. Il s'agit de contamination chimique, microbiologique, particulière, on parle aussi de contamination croisée lorsqu'elle est due à l'utilisation des mêmes équipements pour la production de lots de fabrication différents, ce qui représente un risque majeur pour les industries.

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

Les textes réglementaires tels que les BPF et l'ICHQ9 exigent que les paramètres critiques des opérations de nettoyage soient contrôlés et validés. Ces paramètres critiques doivent être identifiés en utilisant une méthode d'analyse de risques. Mais comment ces méthodes d'analyse de risques sont-elles appliquées sur le procédé de validation de nettoyage ?

Ce travail a pour objet de documenter les principes et les outils de gestion de risque appliqué à la validation de nettoyage des équipements de production pharmaceutique.

Le manuscrit est structuré en deux parties :

- La première partie traite la notion de gestion de risque et la validation de nettoyage.
- La seconde partie est dédiée à la pratique du mémoire.

# *Partie théorique*

***Gestion de risque qualité, contamination  
et validation du nettoyage***

---



# *Chapitre I*

*Gestion de risque qualité en industrie pharmaceutique*

---





## 1. Notions de risque et de qualité

Quelques définitions

**Domage** : conséquence défavorable pour la santé lié à un problème qualité ou de non disponibilité du PA de 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 événement 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. (1)

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. (1)

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. (1)

## 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)

### 2.1 Présentation de l'ICH Q9

La Conférence Internationale pour l'Harmonisation, ou ICH, a adopté le 9 Novembre 2005 « l'ICH Q9 : *QualityRisk 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)

### **2.2 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 1) 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 par les autorités. Des procédés de gestion des risques basés sur des outils empiriques et/ou des procédures sont tout autant acceptables.





### 2.2.1. Responsabilités

Les activités de management du risque Qualité sont habituellement prises en charge par des équipes pluridisciplinaires incluant des experts des domaines appropriés (qualité, business développement, affaires réglementaires, production, ventes et marketing, service juridique, études statistiques, études cliniques, ...) en plus d'individus maîtrisant la démarche de management du risque. (4)

### 2.2.2. 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. (4)

### 2.2.3. Etude de risque

#### 2.2.3.1. 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 ».

L'appréciation du risque consiste à identifier les dangers puis à analyser, à évaluer les risques associés à l'exposition de ceux-ci. (2)

#### ➤ 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. (4)



Afin de réaliser ces analyses, trois outils méthodologiques sont fréquemment utilisés dans l'industrie pharmaceutique (5) : 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 risques (6). 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 ? (2)

### ➤ **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. (2)

### ➤ **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)

### 2.2.3.2. 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-défectabilité.

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 proportionnés avec l'enjeu de protection du patient. (2)

### 2.2.3.3. Communication sur le risque

La communication sur le risque est indispensable pour partager les informations à propos du risque, de la gestion du risque et de ses résultats, que ce soit à l'intérieur même du site, de l'entreprise, ou envers les autorités réglementaires ou le patient.



Les informations communiquées peuvent être relatives à l'existence, la probabilité, la sévérité, la détectabilité, le contrôle, l'acceptabilité, ou d'autres aspects du risque Qualité.

Communiquer permet de consolider la prise de décision. (4)

### 2.2.3.4. 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 « riskreview » 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 évènements 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. (2)

## 3. Outils de gestion de risque qualité

### 3.1-Arbre de défaillance

#### 3.1.1. Historique

L'analyse par arbre des défaillances fut historiquement la première méthode mise au point en vue de procéder à un examen systématique des risques. Elle a été élaborée au début des années 1960 par la compagnie américaine Bell Téléphone et fut expérimentée pour l'évaluation de la sécurité des systèmes de tir de missiles. Visant à déterminer l'enchaînement et les combinaisons d'évènements pouvant conduire à un événement redouté pris comme référence, l'analyse par arbre des défaillances est maintenant appliquée dans de nombreux domaines tels que l'aéronautique, le nucléaire, l'industrie chimique... Elle est aussi utilisée pour analyser a posteriori les causes d'accidents qui se sont produits. Dans ces cas, l'événement redouté final est généralement connu car observé. On parle alors d'analyse par



arbre des causes, l'objectif principal étant de déterminer les causes réelles qui ont conduit à l'accident. (8)

### 3.1.2. Principe

Seule méthode de type déductif proposée dans l'ICH Q9. L'arbre de défaillance aussi connu en anglais sous le nom de Fault Tree Analysis (FTA), est une approche qui prend pour hypothèse la défaillance de la fonctionnalité d'un produit ou d'un processus. Cet outil évalue une par une les défaillances du système (ou du sous-système), mais peut associer plusieurs causes de défaillance en identifiant les cascades de causes. Les résultats sont représentés par des pictogrammes sous la forme d'un arbre des modes de défaillance. À chaque niveau de l'arbre, les combinaisons de modes de défaillance sont décrites à l'aide de suites logiques (ET, OU, etc.). L'arbre des défaillances repose sur la connaissance des experts sur les processus pour identifier les causes de défaillances. (7)

### 3.1.3. Objectifs

L'analyse par arbre de défaillance est une méthode de type déductif : en partant d'un évènement donné, il s'agit d'identifier toutes les combinaisons pouvant conduire à cet évènement. Cette analyse se fait en remontant de cause en cause jusqu'à arriver à des évènements considérés comme élémentaires qui ne seront pas expliqués. (9)

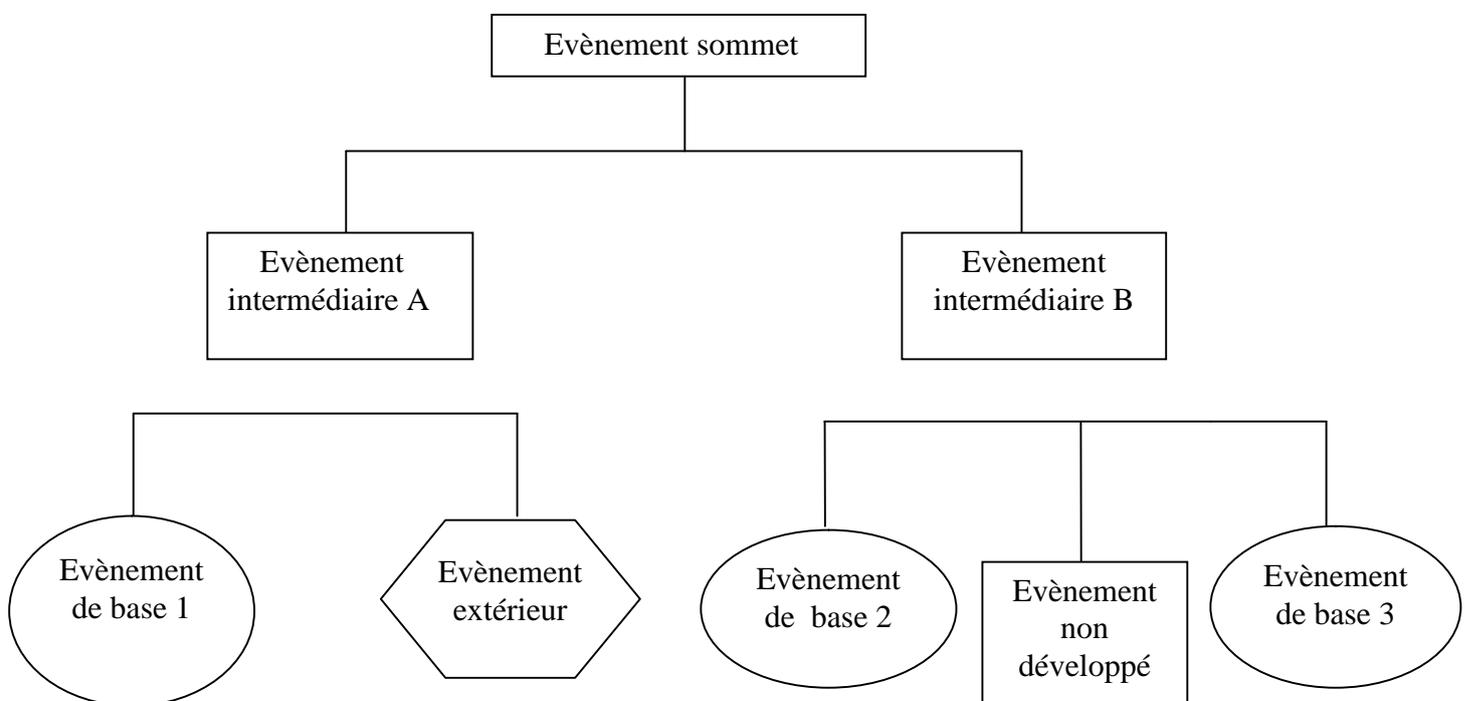


Figure02 : représentation de l'arbre de défaillance.



### 3.1.4. Déroulement

L'analyse par Arbre des Défaillances d'un événement redouté peut se décomposer en trois étapes successives :

- ✓ définition de l'évènement redouté étudié,
- ✓ élaboration de l'arbre,
- ✓ exploitation de l'arbre.

Il convient d'ajouter à ces étapes, une étape préliminaire de connaissance du système, primordiale pour mener l'analyse et nécessitant le plus souvent une connaissance préalable des risques.

#### ➤ Définition de l'évènement redouté

La définition de l'évènement final, qui fera l'objet de l'analyse, est une étape cruciale pour la construction de l'arbre. S'agissant d'une méthode qui peut se révéler rapidement lourde à mener, elle doit être réservée à des évènements jugés particulièrement critiques. (10)

#### ➤ 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 auquel elles sont rattachées. Les relations entre les lignes sont représentées par 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. Rechercher les causes immédiates, nécessaires et suffisantes.

Consiste en la recherche des causes de l'évènement en cours d'étude. A la fin de cette recherche, on classe chaque cause, comme évènement de base, évènement intermédiaire ou évènement non développé.

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



### 3. Connecteurs logiques

Consiste à définir le connecteur logique ET / OU reliant les causes à l'évènement analysé.

### 4. Rechercher les causes des évènements intermédiaires

Consiste à examiner s'il existe des causes classées comme évènement intermédiaire. Dans le cas contraire, l'analyse est terminée.

### 5. Développer les évènements intermédiaires

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

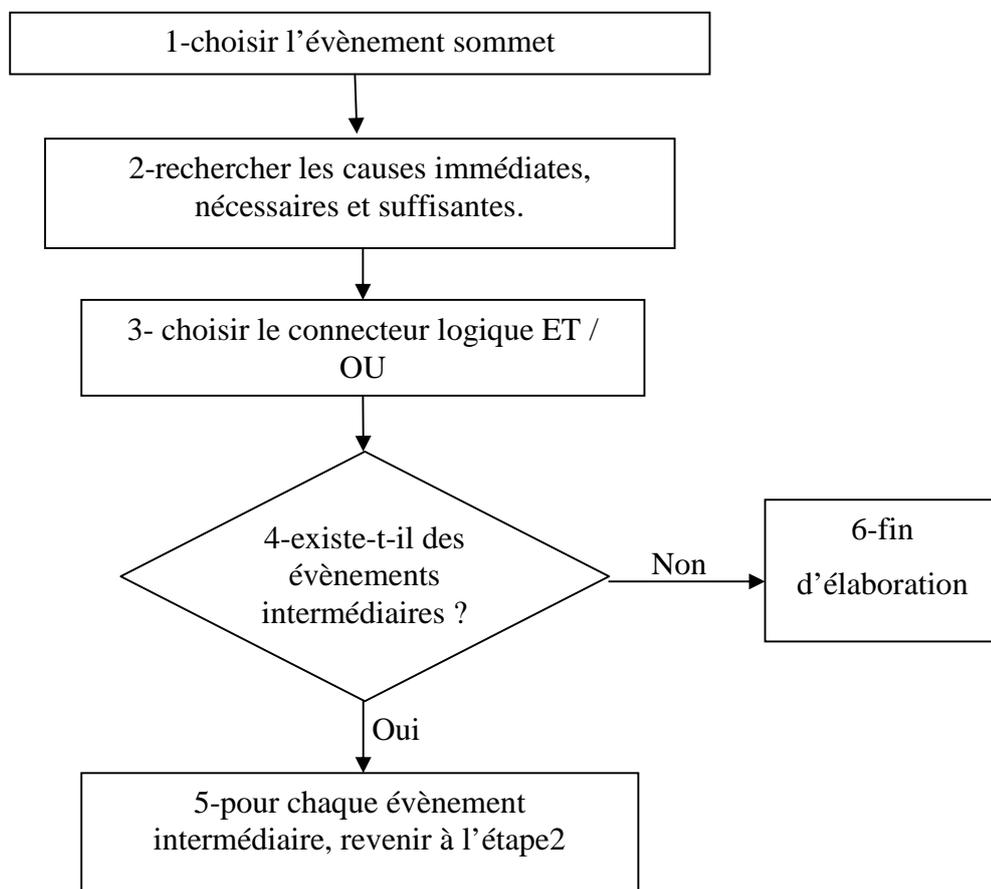


Figure 03 : démarche pour la constitution d'un arbre de défaillance. (7)

### ➤ Exploitation de l'arbre

A l'aide de règles mathématiques et statistiques, il est alors théoriquement possible d'évaluer la probabilité de l'évènement redouté « sommet » (le point de départ de l'étude) à



partir des probabilités des événements « feuilles » sur lesquels la décomposition s'est arrêtée. Cette exploitation quantitative doit être mise en œuvre dans l'optique de hiérarchiser les différentes causes possibles et de concentrer les efforts en matière de prévention sur les causes les plus vraisemblables.

L'AdD permet aussi d'établir la liste des combinaisons d'événements et de conditions suffisantes pour provoquer l'événement étudié. Une telle combinaison est appelée une « coupe » et on s'intéresse en priorité aux coupes minimales : la suppression d'un seul élément d'une coupe minimale (une réparation ou le retrait d'une condition) la rend insuffisante pour provoquer l'événement « sommet ».

Une coupe minimale est donc un ensemble nécessaire et suffisant d'événements et de conditions pour provoquer l'événement sommet. On parle parfois également de « chemin critique ». La recherche des coupes minimales peut s'avérer fastidieuse pour des arbres de taille importante. Certains outils informatiques permettent alors d'automatiser cette démarche. 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. (2)

### 3.1.5. Avantages et inconvénients

Le plus souvent, un arbre de défaillance est construit après une analyse de risque de type APR ou AMDEC. la construction de l'arbre est permet donc d'organiser l'information existante en faisant apparaître les liens logiques détaillés entre les événements, et de compléter éventuellement l'analyse. (9)

### 3.1.6. Cas possibles d'utilisation

L'arbre des défaillances peut servir à établir le lien avec la cause principale de la défaillance. L'arbre des défaillances peut être utilisé pour enquêter sur des réclamations ou des dérives afin de mettre en évidence la cause principale et pour veiller à ce que les améliorations prévues résolvent complètement le problème et n'en entraînent pas d'autres (c'est-à-dire résoudre un problème en causant un problème différent). L'Arbre des défaillances est un outil efficace pour évaluer l'impact de facteurs multiples sur un problème donné. Les données résultant d'une analyse de risque par arbre des défaillances présentent les modes de



défaillance sous forme de graphique. Cette méthode est utile à la fois à l'appréciation du risque et au développement de programmes de surveillance. (7)

### 3.2- analyse préliminaire des risques

#### 3.2.1. Historique

L'analyse Préliminaires des Risques (Dangers) a été développée au début des années 1960 dans les domaines aéronautiques et militaires. Utilisée depuis dans de nombreuses autres industries, l'Union des Industries Chimiques (UIC) recommande son utilisation en France depuis le début des années 1980. L'analyse Préliminaire des Risques (APR) est une méthode d'usage très général couramment utilisée pour l'identification des risques au stade préliminaire de la conception d'une installation ou d'un projet. En conséquence, cette méthode ne nécessite généralement pas une connaissance approfondie et détaillée de l'installation étudiée. En ce sens, elle est particulièrement utile dans les situations suivantes :

- Au stade de la conception d'une installation, lorsque la définition précise du procédé n'a pas encore été effectuée. Elle fournit une première analyse de sécurité se traduisant par des éléments constituant une ébauche des futures consignes d'exploitation et de sécurité. Elle permet aussi de choisir les équipements les plus adaptés.
- Dans le cas d'une installation complexe existante, au niveau d'une démarche d'analyse des risques. Comme l'indique son nom, l'APR constitue une étape préliminaire, permettant de mettre en lumière des éléments ou des situations nécessitant une attention plus particulière et en conséquence l'emploi de méthodes d'analyses de risques plus détaillées. Elle peut ainsi être complétée par une méthode de type AMDEC ou arbre des défaillances par exemple. (8)

#### 3.2.2. Principe

Toute APR a pour objectifs :

- l'identification des évènements redoutés,
- une évaluation permettant une hiérarchisation de ces risques,
- l'identification des dispositions de réduction de risques qu'il faudra prévoir.

L'Analyse Préliminaire des Risques nécessite donc dans un premier temps d'identifier les éléments dangereux de l'installation, sur la base de la description fonctionnelle réalisée avant la mise en œuvre de la méthode. Ces éléments dangereux désignent le plus souvent :

- des substances ou préparations dangereuses, sous forme de matières premières, de produits finis, d'utilités...,



- des équipements dangereux comme des stockages, zones de réception/expédition, réacteurs, fournitures d'utilités (chaudière...),
- des opérations dangereuses associées au procédé comme peut l'être le chargement sous azote de poudres.

A partir de ces éléments dangereux, l'APR vise à identifier une ou plusieurs situations de dangers, définie comme une situation qui, si elle n'est pas maîtrisée, peut conduire à l'exposition de cibles à un ou plusieurs phénomènes dangereux.

Le groupe de travail doit ensuite déterminer les causes et les conséquences de chacune des situations de dangers identifiées puis inventorier les sécurités existantes sur le système étudié. Si ces dernières sont jugées insuffisantes vis-à-vis du niveau de risque, des propositions d'améliorations doivent alors être envisagées. (11)

### 3.2.3. Déroulement

Pour chaque fonction identifiée dans la phase de description, les produits ou équipements sont passés en revue, en examinant les situations de dangers potentielles. Il est pour cela fait appel à l'expérience et à l'imagination de chacun, mais aussi aux analyses d'accidents qui peuvent constituer une source d'information à privilégier.

Le groupe de travail peut alors adopter une démarche sous la forme suivante :

1. Sélectionner le système ou la fonction à étudier, sur la base de la description fonctionnelle.
2. Choisir un équipement ou produit pour ce système ou cette fonction.
3. Pour cet équipement, considérer une première situation de danger.
4. Pour cette situation de danger, envisager toutes les causes et les conséquences Possibles.
5. Pour un enchaînement cause-situation de danger-conséquences donné, identifier alors les barrières de sécurité existantes sur l'installation
6. Si le risque ainsi estimé est jugé inacceptable, formuler des propositions d'améliorations.
7. Envisager alors un nouvel enchaînement cause-situation de danger-conséquences pour la même situation de danger et retourner au point 5.
8. Si tous les enchaînements ont été étudiés, envisager une nouvelle situation de danger pour le même équipement et retourner au point 4.
9. Lorsque toutes les situations de dangers ont été passées en revue pour l'équipement considéré, retenir un nouvel équipement et retourner au point 3.



10. Le cas échéant, lorsque tous les équipements ont été examinés, retenir un nouveau système ou fonction et retourner au point 2. (2)

### **3.2.4. 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. (2)

### **3.2.5. 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. (2)

### **3.2.6. 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. (2)

### **3.2.7. 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. (2)

### **3.2.8. Avantages et inconvénients**

Cette méthode, facile à mettre en œuvre, permet de sélectionner rapidement les situations dangereuses, inacceptable en l'état. L'usage d'une liste prédéfinie des situations dangereuses



permet d'assurer l'homogénéité des analyses menées. cet outils est particulièrement utile en phase de conception alors que les circonstances ne permettent pas une analyse approfondie.

Cependant, les situations ne figurants pas dans la liste ne sont pas prises en compte, d'où l'intérêt d'une mise à jours régulière.

L'analyse préliminaire des risques peut être une aide à la conception des locaux à l'identification des processus qui seront à analyser dans le détail. (12)

### 3.2.9. Cas possibles d'utilisations

L'analyse préliminaire des risques peut être utile pour analyser des systèmes existants ou identifier des dangers dans les cas où le recours à une méthode plus spécifique n'est pas possible. Elle peut être utilisée d'une part dans le cadre de la conception de locaux, de procédés ou de produits, d'autre part pour évaluer les différents types de dangers liés à un type de produit, une classe de produits ou à un produit particulier. L'analyse préliminaire des dangers est couramment utilisée dans les premières étapes du développement d'un projet lorsque peu d'informations ou de détail ou de procédures opératoires sont disponibles ; ainsi, elle est souvent utilisée lors d'études préliminaires et précède d'autres analyses. En règle générale, les dangers identifiés dans l'analyse préliminaire des risques sont réévalués avec d'autres outils de gestion du risque comme ceux qui sont cités dans ce chapitre. (8)

## 3.3-Hazard Operability Analysis (HAZOP)

### 3.3.1. Historique

La méthode HAZOP a été inventée en 1965 en Grande-Bretagne par la société ICI (Imperial Chemical Industries), elle était conçue comme une technique et s'adressait particulièrement à la phase d'ingénierie de détail de nouvelles installations chimiques ou pétrochimiques. Elle innovait par rapport aux pratiques des codes de construction et des revues sécurité sur schémas employées à l'époque par les sociétés d'ingénierie, toutes basées sur l'analyse d'évènement passés. Son originalité résidait dans son approche a priori des dangers et des dysfonctionnements d'une installation par l'étude systématique des déviations des paramètres gouvernant le procédé à analyser. Cette technique s'est développée hors des limites de la société ICI, au sein de l'industrie chimique et pétrochimique après l'explosion catastrophique, en 1974, d'un nuage de 40 tonnes de cyclohexane à Flix bourough en Grande-Bretagne qui fit 28 morts et 89 blessés. De simple technique, la méthode HAZOP est devenue une pratique d'identification des dangers et des problèmes d'exploitabilité, adoptée par de nombreuses



industries «à risques», en particulier, l'industrie pétrolière caractérisée par des dangers similaires à ceux de l'industrie chimique ou pétrochimique, mais aussi dans des industries où les dangers sont d'une autre nature, comme ceux rencontrés dans le nucléaires, l'alimentaire et le transports. (13)

### 3.3.2. Principe

Une étude HAZOP (Hazards and Operability Study) consiste, en premier lieu, à identifier toutes les dérivés potentiels des principaux paramètres de fonctionnement d'une installation. Le recensement de ces diverses dérivés est effectué de manière systématique par l'association de «mots guides» comme par exemple : «pas de», «plus de», «moins de», à chacun des paramètres de l'installation. Il s'agit d'une technique de remue-méninges ou «brainstorming» visant à identifier les dangers à l'aide de «mots clés».

Puis la seconde étape de l'HAZOP consiste, d'une part à déterminer les causes et les conséquences possibles de chacune des dérivés décelées, et d'autre part, à identifier les moyens existants pour prévenir ou détecter ces dérivés. Le groupe de travail chargé de mettre en œuvre la méthode HAZOP peut ainsi émettre des recommandations ou définir des mesures à mettre en place pour rendre l'exploitation de l'installation plus sûre. (14)

### 3.3.3. Le déroulement :

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

phase01 : Préparation

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

Puis une fois l'équipe formée, la seconde étape de la phase préparatoire consiste à réunir toute la documentation technique relative à l'installation examinée. En effet, la mise en œuvre d'une étude HAZOP implique nécessairement de disposer d'un certain nombre d'information techniques sur le procédé analysé. En particulier, une conditions préalables à la réalisation de l'étude est de posséder une représentation précise et complète de l'installation étudiée. (15)



## Phase02 : Analyse

La phase d'analyse est la phase durant laquelle l'équipe de travail examine l'installation en appliquant la méthode HAZOP. La mise en œuvre de la méthode HAZOP peut se dérouler sur une ou plusieurs sessions de travail selon la complexité de l'installation en procédant selon les étapes chronologiques suivantes (16) :

### 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 plus de moins de

En plus de en partie autre que  
Inverse plus tôt que plus tard qu'avant après

### 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 : démarré, échantillonné, arrêté, isolé, purgé, ...

Le rôle de l'homme, prépondérant dans les différentes actions et opérations à réaliser, sera important à considérer pour l'analyse de risque. (16)

### 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 ». (16)

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, phénomènes dangereux, évènement redoutés, équipement à risque, conditions opératoires dangereuses.

- Niveau de risque : élevé, intermédiaire, moindre.

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

L'évaluation de risque pour une installation donnée se fera alors sur la base de cette grille probabilité/gravité. (16)

- **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. (16)



- **Action 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. (16)

Phase03 : enregistrement et suivi.

Cette dernière étape de la méthode HAZOP a un rôle primordial. En effet, l'application méthodique et rigoureuse de la méthode HAZOP génère de nombreux résultats, propositions et recommandations, dont ne pas perdre le bénéfice des travaux réalisés, d'assurer l'enregistrement d'une part et le suivi des propositions et recommandations d'autre part. (14)

Les résultats d'une session de travail sont synthétisés dans un tableau qui se présente de la manière suivante :

**Tableau 01 : tableau de synthèse d'une analyse HAZOP.**

<b>Mot-guide</b>	<b>Paramètre</b>	<b>Dérivé</b>	<b>Cause</b>	<b>conséquences</b>	<b>Mesures de prévention et de détection existantes</b>	<b>Propositions d'amélioration</b>

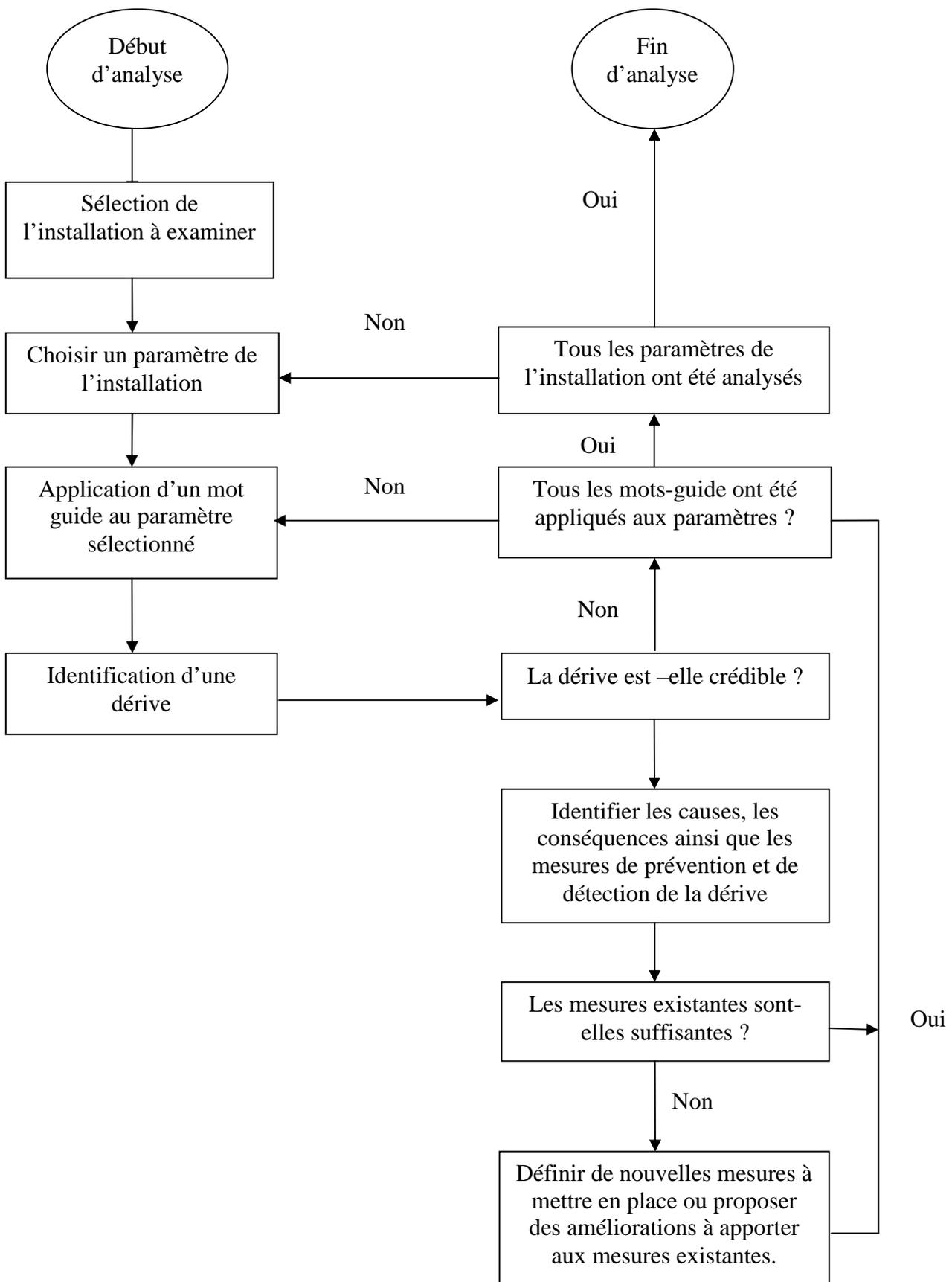


Figure 4 : Déroulement d'une analyse HAZOP (14)



### 3.3.4. Avantages et inconvénients

L'HAZOP est une méthode accessible et facile à mettre en œuvre, rigoureuse et logique, exhaustive grâce à ses mots guides, elle ne s'applique cependant qu'à des paramètres mesurables donc elle est très utilisée pour les équipements, les lignes de fabrication...cependant l'HAZOP ne permet pas de hiérarchiser les risques, elle peut donc nécessiter un outil complémentaire. Il faut préciser également qu'elle ne permet pas d'étudier deux paramètres simultanément. (12)

### 3.3.5. Cas possibles d'utilisations

L'HAZOP peut être appliquée aux procédés de fabrication, y compris à la sous-traitance de production et de développement, ainsi qu'aux fournisseurs, aux équipements et aux locaux utilisés pour les substances actives et les médicaments. Elle a initialement été utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour évaluer les risques liés à la sécurité des procédés. Comme c'est le cas avec l'HACCP, les données résultant d'une analyse HAZOP donnent une liste des opérations critiques pour la gestion du risque. Cela améliore la surveillance régulière des points critiques du procédé de fabrication. (17)

## 3.4. HACCP

### 3.4.1. Historique

Tout a commencé dans les années 60, aux Etats Unis, lorsque la NASA et l'armée envisagent d'envoyer des hommes dans l'espace. Il fallait alors pouvoir garantir la sécurité des aliments des astronautes. Les autorités demandent alors à une entreprise, la société PILLSBURY, de développer un outil permettant d'assurer des produits surs. Cet outil a été la première ébauche de la méthode HACCP, créée par monsieur BAUMAN.

Après le succès remporté par l'HACCP lors des vols spatiaux, FDA intègre cette méthode à ses recommandations pour l'industrie de la conserve. De plus, OMS demande à l'ICMSF de travailler sur l'HACCP. Le résultat de ce travail est un ouvrage collectif publié en 1988.

HACCP a longtemps été considérée comme un système de management de sécurité alimentaire dans les industries alimentaires. Aujourd'hui les principes fondamentaux de HACCP sont appliqués dans d'autres industries tels que l'aviation, l'industrie automobile, chimique et pharmaceutique. (18)

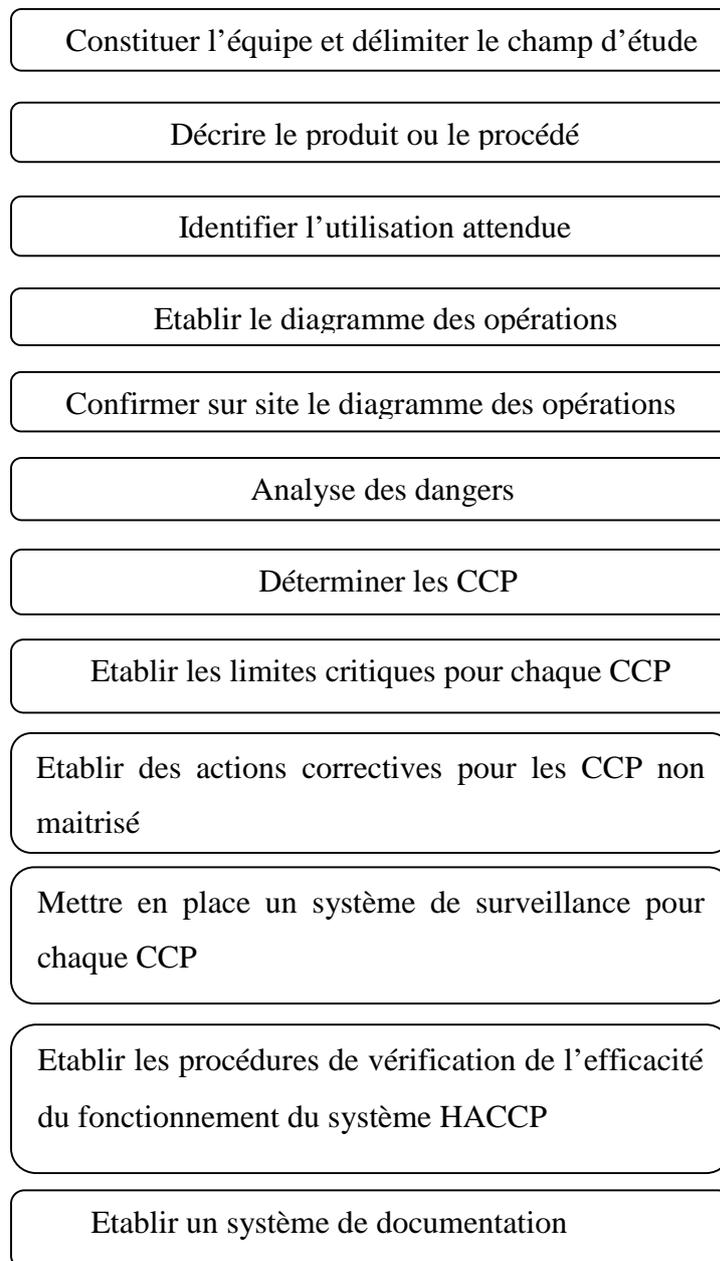


### 3.4.2. Que signifie HACCP ?

Est une abréviation en anglais de Hazard Analysis Critical Control Point, se traduisant en français par «analyse des dangers-points critiques pour leur maîtrise», cette méthode repose sur le principe de détecter les risques potentiels et de les identifier comme points critiques puis de contrôler ces points critiques dans le but de prévenir ou de réduire leur probabilité de survenue. (19)

### 3.4.3. Etapes de HACCP

Cette méthode présente 12 étapes : cinq étapes préliminaires et sept principes fondamentaux.



**Figure 5 : Les 12 étapes de HACCP (20)**



- **Les cinq étapes préliminaires**

- ❖ **Etape 01** : constituer l'équipe d'étude HACCP et délimiter le champ d'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.

Une étude HACCP s'applique à un seul produit, pour un seul procédé de fabrication, par rapport à un groupe de dangers identifiés. On doit définir au départ les limites amont et aval de l'étude.

Le plan conçu dans une entreprise pour un produit ne peut être transcrit pour un autre produit ou dans une autre entreprise.

- ❖ **Etape 02** : décrire le produit et le 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....

- ❖ **Etape 03** : 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, ...).

- ❖ **Etape 04** : établir le diagramme des opérations

- ✓ Définir les étapes opérationnelles de production, de la réception des matières premières à l'expédition du produit fini, le plus souvent sous forme de diagramme.
- ✓ Formaliser le diagramme en mentionnant toute matière entrant dans le processus de fabrication.
- ✓ Etablir le schéma des flux sur le site, pour identifier les zones de travail, identifier les possibilités de contamination croisée.

- ❖ **Etape 05** : 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. (2)

- **Les sept principes fondamentaux**

- ❖ **Principe 01 : analyse des dangers**

Il s'agit d'une étape clé de la démarche HACCP.

- **Identifier les 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.

- **Evaluer le risque de chaque danger**

Pour chaque danger identifié on évalue le risque pour le produit, par l'identification des scores de la Fréquence (F), la Gravité (G) et la Probabilité (P). Le plus souvent ces critères sont cotés de 1 à 4.

Puis le calcul de la criticité par la formule suivante

$$\text{Criticité} = \text{Gravité} \times \text{Fréquence} \times \text{Probabilité}$$

- **Trouver les causes**

Pour la liste des dangers significatifs retenus lors de l'étape précédente, il faut dresser l'inventaire exhaustif des causes. On utilise, le plus souvent, les 5M pour trouver les causes des dangers.

- **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 selon les bonnes pratiques d'hygiène et de fabrication.



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

**Tableau02 : Principe 01 de HACCP**

❖ **Principe 02** : 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 ».

La détermination d'un CCP dans le cadre du système HACCP peut être facilitée par l'application d'un arbre de décision.

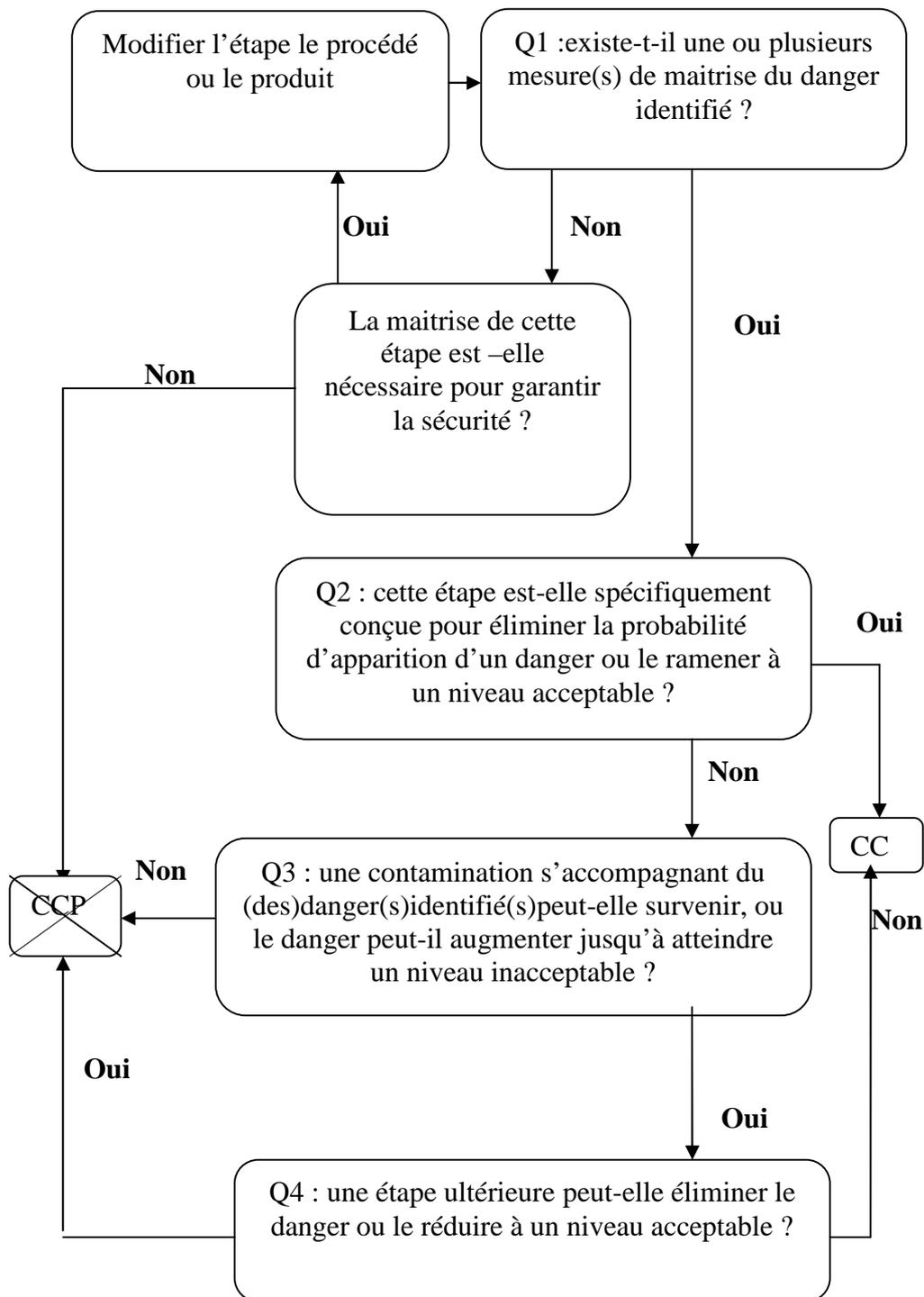


Figure 06 : Arbre décisionnel pour la détermination des CCP (21)



### ❖ **Principe03** : établir les limites critiques pour chaque CCP

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.

### ❖ **Principe04** : mettre en place un système de surveillance pour chaque 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.

### ❖ **Principe05** : établir des actions correctives pour les CCP non maîtrisé

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.

### ❖ **Principe06** : établir les 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.



### ❖ **Principe07** : établir 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. (2)

### **3.4.4. Avantages et inconvénients de la méthode HACCP**

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

L'HACCP est un outil particulièrement intéressant pour une évaluation des risques de contamination sur un procédé. (12)

### **3.4.5. Cas possibles d'utilisations**

Il est possible d'utiliser HACCP pour identifier et gérer les risques associés aux dangers d'origine physique, chimique et biologique (y compris la contamination microbiologique).

HACCP est plus utile lorsque la connaissance des produits et des processus est suffisamment approfondie pour aider à l'identification des points de contrôle critiques. Les données résultant d'une analyse HACCP donnent une information sur la gestion de risque qui améliore la surveillance des points critiques, non seulement au cours de procédé de fabrication, mais aussi pendant les phases de cycle de vie. (7)

## **3.5. AMDEC : analyses de modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité**

### **3.5.1. Historique**

L'AMDEC a été créée aux États-Unis par la société de Mc Donnell Douglas en 1966. Ensuite cette méthode a été mise au point par la NASA et le secteur de l'armement sous le nom de FMEA pour évaluer l'efficacité d'un système. A la fin des années soixante-dix, la méthode fut largement adoptée par Nissan, Toyota, Ford, BMW, et d'autres grands constructeurs d'automobiles. Au 1970 son application est étendue aux domaines du nucléaire civil, des transports terrestres et des grands travaux. C'est au 1980 que l'AMDEC est appliquée aux industries de produits et de biens d'équipement de production. (22)



### 3.5.2. Définition de l'AMDEC

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

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.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'AMDEC est plus fréquemment utilisée pour les défaillances et risques associés aux procédés de fabrication. (2)

### 3.5.3. But de L'AMDEC

- Identifier les faiblesses potentielles du système : modes vraisemblables de défaillance, causes possibles pour chaque mode, effets de chaque défaillance selon la phase de la mission ou du cycle de vie dans laquelle elle se produit.
- De définir et de mettre en place des actions préventives et/ ou correctives tout au long du cycle de vie du produit, ainsi que la mise en place de procédures d'exploitation, d'utilisation et de maintenance. (23)

### 3.5.4. Défaillance ?

Par défaillance on entend simplement qu'un produit, un composant ou un ensemble :

- Ne fonctionne pas.
- Ne fonctionne pas au moment prévu.
- Ne s'arrête pas au moment prévu.
- Fonctionne à un instant non désiré.
- Fonctionne, mais les performances requises ne sont pas obtenues.

Le mode de défaillance : est la façon dont un produit, un composé, un ensemble, un processus ou une organisation manifeste une défaillance ou s'écarte de spécification (déformation, vibration, corrosion.....)

Une cause de défaillance : est évidemment ce qui conduit à la défaillance. on définit et on décrit les causes de chaque mode de défaillance considérée comme possible pour pouvoir en



estimer la probabilité, en déceler les effets secondaires et prévoir des actions correctives pour la corriger.

Les effets de défaillances : sont les effets locaux sur l'élément étudié du système et les effets de défaillance sur l'utilisateur final de produit.

### 3.5.5. Aspect de la méthode

- **L'aspect qualitatif** : consiste à recenser les défaillances potentielles des fonctions du système étudié, de rechercher et d'identifier les causes et les effets. (24)
- **L'aspect quantitatif** : consiste à estimer le risque associé à la défaillance potentielle par la valorisation et l'étude de la criticité. (24)

### 3.5.6. Démarche AMDEC (déroulement)

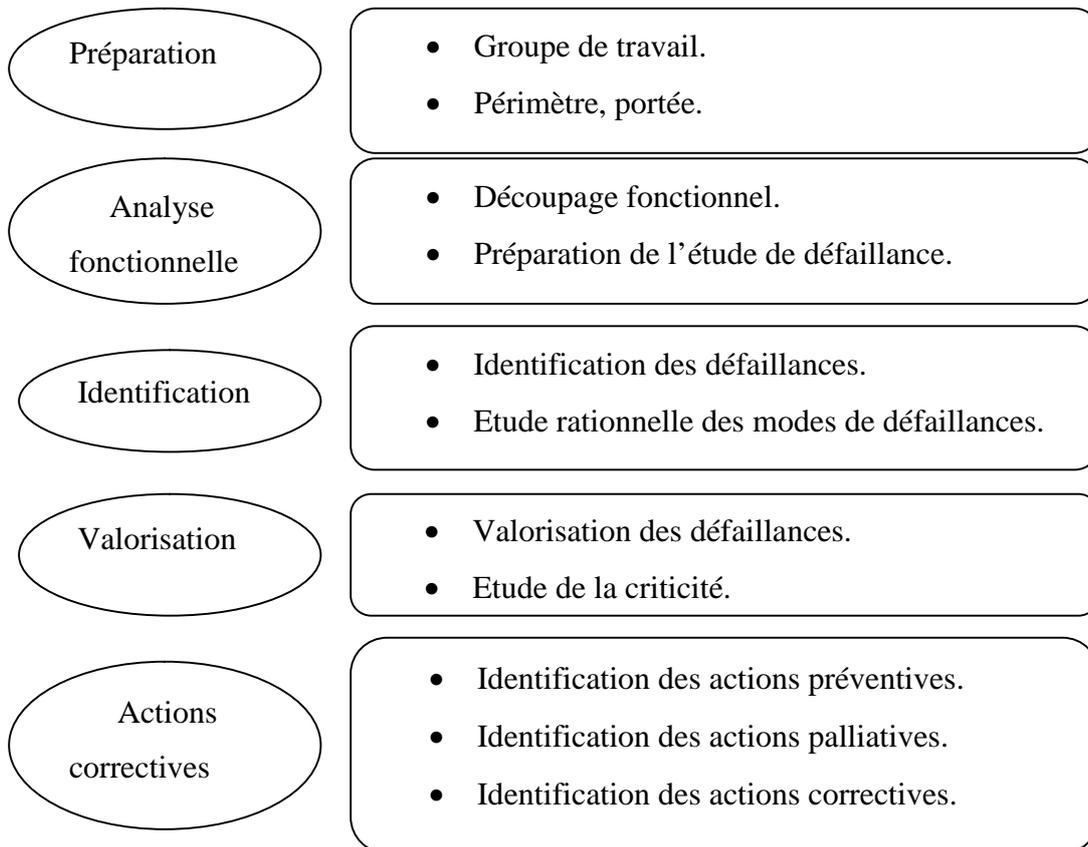


Figure 07 : Schéma des principes de l'analyse AMDEC. (25)



## ➤ Initialisation de l'AMDEC

- ❑ Valider le besoin, délimiter l'étude et constituer un groupe de travail pluridisciplinaire localisé (avec plusieurs personnes, un animateur, en un lieu unique et pendant un temps donné) ou délocalisé (audit par animateur, synthèses, examen critique).
- ❑ Préparer un dossier d'étude et recenser la documentation existante.
  - ❑ Définir le niveau de détail de l'analyse.
  - ❑ Pour la réalisation d'une AMDE(C) « produit », réaliser une analyse fonctionnelle : elle permet de savoir pourquoi et comment fonctionne le système et l'AMDE(C) va permettre de savoir pourquoi et comment le système tombe en panne.
- ❑ Définir le tableau d'analyse et le valider.

La clé de succès de l'équipe AMDEC réside dans l'engagement totale de ses membres et l'interaction entre ceux-ci.

## ➤ Analyse fonctionnel

Une défaillance est la disparition ou la dégradation d'une fonction. Donc pour trouver les défaillances potentielles il faut connaître les fonctions.

Le but de l'analyse fonctionnelle est de déterminer d'une manière assez complète les fonctions principales d'un produit, les fonctions contraintes (interrelation avec le milieu extérieur) et les fonctions élémentaires (qui assurent la fonction principale).

Pour réaliser correctement l'analyse fonctionnelle il faut effectuer trois étapes principales :

1. Décrire le besoin et la façon dont le système est satisfait.
2. Définir les fonctions qui correspondent aux besoins.
3. Etablir l'arbre fonctionnel afin de visualiser l'analyse fonctionnelle.

## ➤ Etude qualitative (analyse des défaillances causes-effets)

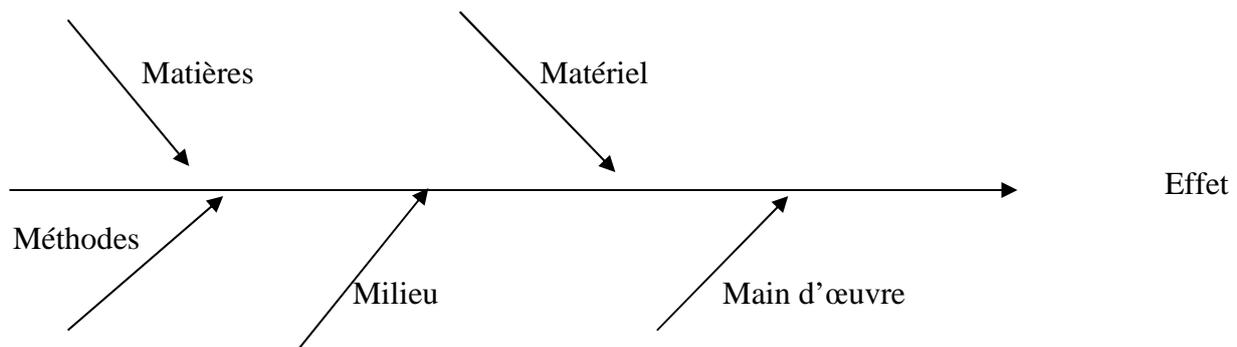


Celle-ci consiste à identifier toutes les défaillances possibles, à déterminer les modes de défaillances, à identifier les effets relatifs à chaque mode de défaillance, à analyser et à trouver les causes les plus probables de défaillances potentielles. Pour réaliser cet objectif on s'appuie sur l'analyse fonctionnelle. A partir des fonctions définies on cherche directement



les défaillances potentielles, ainsi l'analyse fonctionnelle aide à trouver en amont les causes et en aval les effets de chaque mode de défaillance.

On visera à identifier les causes possibles des défaillances par la technique des 5 M



**Figure 08 : les 5M**

La première cause identifiée est rarement la cause primaire. On doit se poser au moins trois fois la question « pourquoi » pour arriver à un niveau de détail suffisant.

- L'effet concrétise la conséquence du mode de défaillance.

Il dépend du point de vue AMDEC que l'on adopte :

- ❖ Effets sur la qualité du produit (AMDEC procédé)
- ❖ Effets sur la productivité (AMDEC machine)
- ❖ Effets sur la sécurité (AMDEC sécurité)

Un effet peut lui-même devenir la cause d'un autre mode de défaillance

### ➤ Analyse de 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.

**Tableau03 : les indices de gravités et ses correspondances**

Indice gravité	
Note	correspondance
1	sans conséquence
2	importants : effet secondaire sans séquelle.
3	graves : effet secondaire avec séquelle.
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.



**Tableau 04 : les indices de fréquence d'apparition et ses correspondances**

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

- **Défectabilité**

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.

**Tableau 05: les indices de la détectabilité et ses correspondances.**

Indice de détectabilité	
Note	correspondance
1	défaillance détectée à 100%
2	défaillances détectables mais non fiables
3	défaillances très difficile à détecter
4	défaillances indétectables

### Calcul de la criticité IPR (Indice de Priorisation du Risque)

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.

➤ **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.

Le groupe de travail s'attache à réduire l'indice de criticité par des actions qui visent :



- La réduction de la probabilité d'occurrence.
- La réduction de la probabilité de non-détection.
- La réduction de la gravité de l'effet de défaillance.

### ➤ **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.

A 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, ... (2)

### **3.5.7. Avantages et inconvénients de la méthode AMDEC**

Le point fort de cette méthode est une analyse globale de toutes les défaillances potentielles d'un système/procédé. L'AMDEC permet la quantification des risques et donc leur hiérarchisation. Tous les risques sont pris en compte, y compris les risques mineurs. C'est un outil d'amélioration continue polyvalent. Il est cependant difficilement applicable aux systèmes complexes, et très consommateur de ressources. ((15))

### **3.5.8. Cas possibles d'utilisation**

L'AMDEC est essentiellement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour les défaillances et risques associés aux procédés de fabrication. Toutefois, elle ne se limite pas à cet usage.

L'issue d'une AMDEC est une « cotation » de risque relatif donnée à chaque mode de défaillance, utilisée pour les classer sur une base de risque relatif.



## 4. Tableau récapitulatif

Tableau 06 : tableau représente les principes méthodes d'analyse des risques.

Méthode	Application	Avantages	Inconvénients
Arbre de défaillance (ADD)	Mettre en évidence la cause principale de défaillance.	Permet d'organiser l'information existante en faisant apparaître les liens logiques détaillés entre les événements, et de compléter l'analyse.	-ne rend pas compte de l'aspect temporel des scénarios d'évènements conduisant à la défaillance.
Analyse préliminaire des risques (APR).	-Identification des événements redoutés. -Identification des éléments dangereux de l'installation.	-Facile à mettre en œuvre. -Permet de sélectionner rapidement les situations dangereuses inacceptables. -Utile en phase de conception. -Homogénéité des analyses menées par la mise en place d'une liste prédéfinie des situations dangereuse.	-Les situations ne figurant pas dans la liste ne sont pas prise en compte (mise à jour régulière).
Hazards and operability study (HAZOP)	-Appliquée aux procédés de fabrication. -Surveillance régulière des points critiques du procédé de fabrication.	-Accessible et facile à mettre en œuvre. -Rigoureuse et logique. -Exhaustive grâce à ses mots guides.	-Ne permet pas d'hierarchiser les risques (nécessite un outil complémentaire). -Ne permet pas d'étudier deux paramètres simultanément.
Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP).	-Identifier et gérer les risqué associés aux dangers d'origine physiques, chimique, et biologique (y compris la contamination microbiologique). -Identifier les points de contrôle critique.	-Reconnue par les autorités de tutelle. -Evaluation des risques de contamination sur un procédé.	-il faut une connaissance approfondie pour identifier les points de control critique



<p>Analyse des modes de défaillance, leurs effets, et leurs criticités (AMDEC).</p>	<p>-Défaillances et risques associés aux procédés de fabrication.</p>	<p>-Analyse globale de toutes les défaillances potentielles d'un système/procédé. -Quantification des risques et leur hiérarchisation. -Un outil d'amélioration polyvalent (y compris les risques mineurs).</p>	<p>-Difficilement applicable aux systèmes complexes. -Très consommateur de ressources.</p>
---	---	---	--

## 5. Classement et filtration des risques

La méthode de "Risk ranking and filtering" est un outil qui permet de classer et de comparer des risques entre eux (1). 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.

Cette méthode est particulièrement utilisée lorsque l'ensemble des risques et leurs conséquences sont difficilement évaluables avec un seul outil de gestion du risque. (2)

## 6. Méthodes de base simple

Les industries utilisent aussi couramment des techniques simples pour structurer la gestion du risque, parmi elles : les diagrammes, les formulaires de vérification, cartographie de processus, schéma de cause à effet.

## 7. Avantages et limites de la gestion des risques dans l'industrie Pharmaceutique

### 7.1. Avantages

- Un meilleur usage des ressources par toutes les parties.
- Développement des mesures efficaces pour traiter les risques potentiels et maîtriser le processus.
- Identifier les événements qui impactent sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament.
- confiance et harmonie avec les autorités compétentes
- baisse des coûts
- diminution des dangers
- amélioration de la performance des activités



### 7.2. Limites

- Les membres de l'équipe identifieront et jugeront les risques différemment selon leurs domaines de compétences ce qui peut diminuer la pertinence des estimations du risque.
- Le programme de management du risque est souvent difficile à mettre en œuvre du fait de résistance 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.

# *Chapitre II*

## ***Contamination et validation du nettoyage***

---







### 1. Contamination

#### 1.1. Définition

La contamination est définie par les BPF (bonnes pratiques De fabrication) comme «l'introduction non intentionnelle d'impureté 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».

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. (26)

#### 1.2. Types de contamination

Les «impuretés» citées dans la définition de contamination selon les BPF, correspondent aux agents contaminants, selon lesquels les contaminations sont classées en trois groupes

- La contamination particulaire.
- La contamination microbiologique.
- La contamination chimique.

##### 1. Contamination particulaire

Les contaminants à l'origine de la contamination particulaire peuvent être très variés puisqu'il s'agit toutes les particules non viables, inertes telles que les particules de verre, cheveux, fibres de vêtement, poussières, débris de carton.....

##### 2. Contamination microbiologique

Les contaminants retrouvés dans ce type de contamination, également appelée bio-contamination, sont l'ensemble des micro-organismes : bactéries, levures, moisissures, virus. Au contraire de la contamination particulaire, les particules sont viables et peuvent se développer suivant des conditions de température, humidité, pH, milieu nutritif..., propres à chaque micro-organisme. (29)

##### 3. 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.

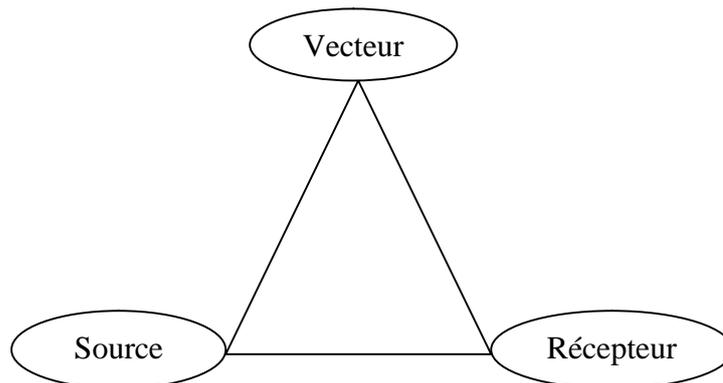
La plupart des contaminations chimiques ont pour origine une contamination croisée La contamination chimique croisée se définit comme le transfert d'une certaine quantité d'un médicament manipulé auparavant dans la préparation en cours de fabrication. (2)



### Contamination croisée ?

La contamination croisée est définie par les BPF comme la « contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit ». La contamination croisée peut être directe ou indirecte (contamination par l'intermédiaire d'un vecteur). Elle peut se produire à toutes les étapes de fabrication d'un médicament (pesée, fabrication, répartition, conditionnement). (2)

#### 1.4. Les sources et les vecteurs de la contamination croisée



**Figure 09 : Triangle de contamination**

La contamination croisée résulte de la relation directe ou indirecte entre ces trois éléments : source, vecteur et récepteur (les récepteurs étant les matières ou produits à toutes leurs étapes de fabrication). (30)

##### 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.

##### 2. Les vecteurs

Les vecteurs sont des supports permettant la transmission d'un contaminant vers un autre produit. Plusieurs vecteurs de la contamination croisée ont été identifiés : le personnel, le matériel, les emballages, l'air ambiant, les fluides.



### 3. Les récepteurs

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.

#### 1.3. La Prévention de la contamination

-Hygiène du personnel

-Un nettoyage et un entretien efficace des locaux et de matériel

-La gestion des flux : les flux de circulation de personnel, de matière première et de produit fini ne doivent pas se croiser. Ainsi la filtration de l'air permet de garantir la qualité de l'air au contact de la matière.

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

Des conséquences sanitaires d'une contamination croisée prennent effet lorsque le médicament est libéré dans son circuit de distribution. La gravité des conséquences dépend alors du moment au quels on détectera le cas de la contamination croisée.

La contamination croisée est la plus redoutée par les industries. 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 responsable de la santé publique.

## 2. Validation des procédés du nettoyage

### 2.1 Le nettoyage :

#### 2.1.1. Définition :

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

Le nettoyage est également défini comme l'ensemble des : « mesures prises pour l'élimination d'un produit dont la présence à l'état de traces dans un autre produit



présente un risque mineur. » (Guide Aspec, gestion du risque de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique). (31)

### 2.1.2. L'objectif principal du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique :

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

- ✓ La sécurité du patient,
- ✓ La législation, non respect et écarts par rapport aux textes réglementaires,
- ✓ Les rendements, les coûts de production, car un lot contaminé sera détruit,
- ✓ L'image de marque, si le produit sort de l'entreprise par le biais des médias, (15)

### 2.1.3. Les 10 principes du nettoyage à respecter :

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

1. le processus de nettoyage doit être compatible avec les activités 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. (15)

### **2.1.4. 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 seuils 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 »

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 réflexion. (15)

## **2.2. Validation des procédés du nettoyage**

### **2.2.1. Définition de la validation du procédé du nettoyage :**

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

Selon les BPF, la validation du nettoyage est *« la preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication de médicaments »* (28)

### **2.2.2. Les objectifs de la validation du nettoyage :**

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

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

La validation du nettoyage doit être considérée comme l'un des moyens mis à disposition du fabricant pour lutter contre les risques de contamination en général et contre le risque de



contamination croisée entre produits. Ce moyen fait partie des actions d'assurance qualité communément mises en œuvre. (31)

### 2.2.3. Les différents types de validation :

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

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

Les validations prospectives et simultanées sont les plus rencontrées. En raison de la difficulté à démontrer un état stable sur des périodes parfois longues (10 à 30 nettoyages peuvent représenter plusieurs années de production), de plus ces 10 à 30 lots doivent être consécutifs, de nombreuses entreprises ont décidé de s'interdire l'utilisation de la validation rétrospective. (27), (28)

### 2.2.4. Les contexte réglementaire :

#### 2.2.4.1. Les bonnes pratiques de fabrication :

Les bonnes pratiques de fabrication sont des notions obligatoires et essentielles à l'assurance de la qualité des produits de santé lors de leur fabrication. Elles sont établies par la commission européenne. Elles s'appliquent à la fabrication des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Les BPF constituent un référentiel réglementaire opposable lors des inspections des établissements pharmaceutique par les autorités de tutelle. En France, ces BPF constituent des recommandations d'applications obligatoires utilisées par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) lors des inspections.



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

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

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

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

Le point 2 indique que toutes les activités de validation doivent être clairement définies et documentées dans un plan directeur de validation (PDV) ou documents équivalents. Concernant la documentation *«un rapport renvoyant au protocole de qualification et/ou validation doit être élaboré»*.

Le point 22 dit que *«les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée»*

Un paragraphe concernant la validation du nettoyage précise que *«les opérations de nettoyage doivent être revalidées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage»*. Les limites fixées doivent pouvoir être atteintes et vérifiées. Les méthodes analytiques doivent être validées et la limite de détection de la méthode doit être en accord avec la limite fixée. *«Les intervalles entre l'utilisation et le nettoyage ainsi qu'entre le nettoyage et la réutilisation doivent être validés»*. Il est également dit que *«s'agissant des procédures de nettoyage applicables à des produits et de procédés similaires est jugée*



*acceptable. Une seule étude de validation peut être réalisée en se fondant sur la méthode du pire cas qui tient compte des points critiques». (28)*

### **2.2.4.2. Les cGMPs**

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

*Concernant le nettoyage les cGMPs exigent que : «le matériel et les ustensiles doivent être nettoyés entretenus et en fonction de la nature du médicament désinfectés et/ou stérilisés à des intervalles de temps appropriés afin de prévenir les dysfonctionnement ou contamination qui modifieraient la sécurité, l'identité, la force, la qualité ou la pureté du produit médicamenteux au-delà d'autres exigences établies». (32)*

### **2.2.5. Que doit- on valider ?**

Les nettoyages qui doivent être validés sont les nettoyages critiques :

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

Cependant, la validation du nettoyage n'est pas obligatoire pour les murs, les sols, les extérieurs des contenants... qui sont considérés comme non critiques. Mais attention toute surface en contact indirect avec le produit mais dont la proximité représente un risque significatif de transfert de produit et donc de contamination devra être incluse dans la validation. (33)

### **2.2.6. Les pré requis à la validation du nettoyage**

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

(3)



### 2.2.6.1. Qualification des équipements

#### 2.2.6.1.1. Définition

Qualifier un matériel, c'est prouver par documentation que celui-ci est installé et fonctionne de façon reproductible, conformément à des spécifications préétablies (1). L'objectif final est de démontrer la fiabilité de fonctionnement et la maîtrise des résultats fournis. (34)

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

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

#### 2.2.6.1.2. Qualification de conception

Selon les BPF, cette étape est définie comme la *« vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages aux quels ils sont destinés »*. (28)

Le but de cette étape, est, avant l'achat, de vérifier que le fournisseur a bien pris en compte tous les éléments définis dans le cahier de charge, en particulier sur le plan des BPF. Cette étape permet d'accepter, de refuser ou de demander des modifications sur le projet. Quand le projet correspond à la demande exprimée dans le cahier des charges, l'achat et la mise en place chez l'utilisateur peuvent être effectués. (27)

#### 2.2.6.1.3. Qualification d'installation

Selon les BPF, elle est définie comme la *« vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant »*. (28)

Cette étape s'applique à une installation ou un système neuf ou après une modification importante. Elle consiste en la vérification de tout ce qui est contenu dans le cahier des charges, et que l'on peut vérifier sans faire fonctionner l'installation. (27)

#### 2.2.6.1.4. Qualification opérationnelle

Selon les BPF, elle est décrite comme étant la *« vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation »*. (28)



La qualification opérationnelle a pour but de tester les performances «à vide» de l'équipement ou de l'installation. Attention le terme «à vide» doit se comprendre «sans le produit à fabriquer», mais la présence du produit doit être simulée, le plus souvent avec de l'eau. A nouveau les critères d'acceptation sont donnés par les exigences du cahier de charges. (27)

### 2.2.6.1.5. Qualification de performance

Selon les BPF, cette étape est décrite comme la « *vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit* ». (28)

Dans cette étape l'équipement est utilisé avec le produit. Les tests et les essais de conformités sont réalisés sur le produit, si ce dernier à les caractéristiques attendues, alors la qualification de performance est conforme. (27)

### 2.2.6.2. Qualification du personnel

Selon les BPF, la qualification du personnel est obligatoire « le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée » (28). Lorsque le nettoyage comporte des étapes manuelles, cette qualification devient plus importante. Les opérateurs devront être formés, évaluer et faire l'objet d'une requalification périodique. (31), (5)

### 2.2.6.3. Qualification des locaux

Avant de valider, il faut définir la configuration des locaux, il faut s'assurer que les caractéristiques environnementales des locaux sont maîtrisées, par exemple la température, la pression....

Les surfaces difficilement accessibles et les points critiques doivent être précisés et documentés. (31)

### 2.2.6.4. Qualification du matériel et des agents de nettoyage

C'est prouvé que ce matériel n'altère pas la surface à nettoyer, ne génère et ne transfère pas de contaminant, et adapter au mode de nettoyage. Le matériel de nettoyage doit être adapté aux surfaces à nettoyer, et il est sélectionné en fonction du niveau du risque pour le produit et l'environnement. (15)



2.2.7. Etapes de validation de nettoyage selon l'approche pire cas

La démarche de validation de nettoyage des équipements de fabrication selon l'approche pire cas (worst case) s'articule sur cinq éléments :

2.2.7.1 Choix du traceur : le traceur est une substance (principe actif, excipient, produit de dégradation ou détergent) qui la plus difficile à nettoyer parmi l'ensemble des produits manufacturés sur une ligne de fabrication. Un nettoyage efficace pour ce produit le sera pour les autres produits de la même ligne.

2.2.7.2 Les critères d'acceptation : Le critère d'acceptation (CA) est la limite qui définit la contamination maximale résiduelle acceptable.

Selon les BPF, «les teneurs limites en résidus, produit de nettoyage et contamination microbienne doivent logiquement être fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées». (28)

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

Fréquemment utilisés

- Principes actifs
- Contamination microbologique
- Traces de produit de nettoyage

Rarement utilisés

- Produit de dégradation des principes actifs
- Excipients

Dans le cas d'une recherche de produit chimique les 3 critères d'acceptation les plus utilisés sont (36) :

Le critère d'acceptation basé sur la dose thérapeutique journalière

Le critère d'acceptation basé sur la toxicité

Le critère d'acceptation basé sur un jugement de valeur : 10ppm. A utiliser que si les 2 autres limites sont supérieures à cette limite.

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

La CCMT (Contamination Croisée Maximale Tolérée) permet de déterminer la limite de contamination acceptée d'un produit A dans un produit B, prenant en compte les doses thérapeutiques et les tailles de lot mises en œuvre.

Contamination acceptée d'un produit A dans un produit B, en tenant compte des doses thérapeutiques et des tailles de lot mises en œuvre

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



DTJ min : dose thérapeutique journalière minimum (en mg).

DTJ max : dose thérapeutique journalière maximale (en mg).

TL min : taille de lot minimum (en mg).

Ce critère d'acceptation est très utilisé car il tient compte des propriétés pharmacologiques des produits et des risques liés à la voie d'administration. (36)

### 2.2.7.2.2. Critère d'acceptation basé sur la toxicité

La méthode est basée sur l'utilisation des données toxicologiques de l'animal.

Elle est utile pour les calculs des limites sur les matières à usage non pharmaceutique, tel que les détergents. Ce critère d'acceptation utilise la notion de Dose Journalière Acceptable et de Niveau Sans Effet Observé (NOEL)

$$\text{NOEL} = \text{DL}_{50} \times 5 \times 10^{-4}$$

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

DL<sub>50</sub> = dose létale 50 qui entraîne la mort de 50% des animaux traités

CCMT basée sur la toxicité :

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

DTJ min = dose thérapeutique journalière minimum (en mg)

DTJ max = dose thérapeutique journalière maximum (en mg)

TL min = taille de lot minimum (en mg)

N = poids moyen d'un adulte : 70kg (15)

### 2.2.7.2.3. Critère d'acceptation de 10 ppm

Ce critère des 10ppm est utilisé lorsque le résultat obtenu dans les méthodes précédentes est supérieur à cette limite. On accepte une limite 10ppm du principe actif du produit A dans le produit B ( $1 \cdot 10^{\text{puissance}-5}$  du PA de A dans 1g de B). (6)

### 2.2.7.2.4. Critères pour la recherche de microorganismes

Lors d'une validation de nettoyage, des critères pour la recherche des microorganismes doivent être utilisés, notamment lorsque la validation présente une étape de désinfection.



L'efficacité de cette désinfection sera donc évaluée en mesurant la contamination microbienne. (28)

### **2.2.7.3. Validation de la méthode analytique de la recherche des traces du contaminant :**

L'outil analytique utilisé doit être très puissant et capable de doser le contaminant à l'état de traces, la condition exigée pour une méthode analytique et que sa limite de quantification doit être inférieure à la limite d'acceptation exprimée en unité de concentration. Ceci s'applique pour l'analyse physicochimique.

En outre, l'analyse microbiologique pour la recherche des microorganismes dans les prélèvements doit être aussi envisagée.

Enfin, la recherche de traces de détergent et aussi d'une importance capitale.

A noter que l'ensemble de ces méthodes doivent faire objet de validation préalable conformément aux exigences de validation décrites dans les textes réglementaires et normatifs en vigueur.

### **2.2.7.4. Validation de la Méthodes de prélèvement**

Selon les BPF partie II validation de nettoyage : « *l'échantillonnage doit inclure l'écouvillonnage, le rinçage ou une méthode alternative appropriée afin de détecter à la fois les résidus solubles et insolubles. Les méthodes d'échantillonnage doivent être capables de mesurer quantitativement les niveaux de contaminants résiduels sur la surface des équipements après leur nettoyage* ». (36), (37)

Trois principales méthodes de prélèvement :

- ❖ Prélèvement direct
- ❖ Prélèvement par rinçage
- ❖ Par placebo

#### **2.2.7.4.1. Prélèvement direct :**

Le prélèvement direct est réalisé sur une unité de surface définie, de nature et de taille déterminée. Plusieurs méthodes de prélèvement existent : par contact, par essuyage, par écouvillonnage. Ce prélèvement peut être fait à sec ou par imprégnation avec un solvant selon la solubilité du contaminant recherché. (36)



**Tableau 07 : Avantages et inconvénients du prélèvement direct. (36)**

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Conformité aux exigences de la FDA et recommandation des GMP</li> <li>▪ Meilleure connaissance de la répartition de la contamination dans l'équipement</li> <li>▪ Concentration plus importante de l'échantillon permettant une détection analytique plus facile que dans le cas des eaux de rinçage</li> <li>▪ Possibilité de récupérer des résidus qui nécessitent une action mécanique ou physique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Validation analytique plus lourde</li> <li>▪ Problème de présentation du plan d'échantillonnage</li> <li>▪ Réalisation difficile sur le terrain</li> </ul>

2.2.7.4.2. Prélèvement indirect par les solutions de rinçage :

Cette méthode s'applique seulement aux équipements et notamment à ceux qui présente des points difficilement accessibles. On distingue deux types de ce prélèvement indirect :

- Rinçage supplémentaire
- Rinçage final

Le rinçage supplémentaire s'effectue par trempage ou aspiration, avec ou sans agitation. Il est réalisé après un procédé complet de nettoyage et s'effectue parfois à une température différente de la température du procédé pour ne pas favoriser le développement microbien. (36)

**Tableau 08 : Avantages et inconvénients du prélèvement indirect par rinçage supplémentaire. (36)**

Avantages	Inconvénient
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volume réduit : amélioration de la sensibilité de la méthode.</li> <li>• Méthode alternative en cas d'impossibilité de prélever directement un équipement.</li> <li>• Augmentation de taux de récupération envisageable : choix de la nature de solvant possible en fonction de la solubilité des composés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modélisation de taux de récupération difficile.</li> <li>• Nécessite d'ajouter un rinçage pour éliminer le solvant de prélèvement.</li> <li>• Cour et sécurité en cas d'utilisation de solvant</li> </ul>



Le prélèvement par rinçage final est un prélèvement dans le solvant de rinçage ou de trempage, il est prioritaire par rapport au rinçage supplémentaire. Ce mode de prélèvement est utile pour la recherche de résidus de détergents.

**Tableau 09 : Avantages et inconvénients du prélèvement indirect par rinçage final. (36)**

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

#### 2.2.7.4.3. Méthode lot placebo

Cette méthode consiste à effectuer des prélèvements sur un placebo, sans produit actif, préparé dans les mêmes équipements, nettoyé selon la méthode à valider. (31)

**Tableau 10: Avantages et inconvénients du prélèvement sur lot placebo. (36)**

Avantages	Inconvénients
Intérêt pour les contaminations hétérogènes des équipements.	<ul style="list-style-type: none"><li>-Coût.</li><li>-Non accepté seul pour les technologies «classique» doit être en complément d'un prélèvement sur rinçage final.</li></ul>

#### 2.2.7.4.4. Plan de prélèvement :

Dans le plan de prélèvement, il est nécessaire de déterminer un ou plusieurs points critiques soit pour l'équipement ou le local car difficile à nettoyer ou susceptible à retenir un contaminant. Le nombre de points de prélèvement et leurs localisations doivent suivre les règles suivantes :



- plus de prélèvements sur les points critiques en contact avec le produit.
- Les prélèvements doivent couvrir l'ensemble de l'équipement sans laisser de zone d'ombre.
- Les points de prélèvement doivent être effectués sur différents matériaux (inox, verre, joints...). (36)

### 2.2.7.4.5. Principe de rendement de récupération :

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

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

$$\text{Taux de récupération} = \frac{\text{quantité récupérée}}{\text{quantité déposée}} \times 100 \quad (27)$$

### 2.2.8. Validation de la reproductibilité du procédé de nettoyage

Sur trois lots successifs du produit pire cas, sont appliqués des nettoyages majeurs après fabrication de chaque lot. Des prélèvements en vue d'une analyse physicochimique, microbiologique et pour la recherche des traces du détergent sont effectués selon un plan d'échantillonnage préétabli qui choisit les zones critiques et les plus difficiles à accéder au nettoyage.

Les résultats d'analyse de chaque type de prélèvement doivent être conformes aux spécifications, cette conformité doit être démontrée pour les trois nettoyages successivement.

# *Partie pratique*

## ***Application de l'AMDEC sur la validation du nettoyage d'un équipement***

---





### 1. Présentation de lieu de l'étude : Site pharmaceutique Biopharm

Biopharm, constitue l'une des principales industries pharmaceutiques en Algérie, bâtie sur un site de 8000 m<sup>2</sup>, l'unité de Oued Smar (Alger, Algérie) fabrique aujourd'hui quelques 35 millions d'unités annuellement, à travers 9 lignes de production, soit deux (2) lignes pour les formes liquides (petits et grands volumes), une ligne de crèmes et gels, deux lignes de suppositoires et quatre lignes de formes sèches (sachets, poudre, pilules et comprimés). Sa gamme de production comprend près d'une centaine de génériques couvrant les principales classes thérapeutiques.

Les étapes pratiques de notre travail se sont déroulées durant un stage de un (1) mois réalisé au niveau du site de production Biopharm-Industrie sis à la zone industrielle Dar El Beida.

Le site pharmaceutique comprend plusieurs départements qui interagissent afin d'assurer la qualité et la sécurité des produits :

- Un département de la Qualité : dont l'objectif principal est de garantir la qualité des produits fabriqués au niveau du site (conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication).
- Un département HSE (Hygiène –Sécurité- Environnement) : dont le rôle est de s'assurer que l'hygiène, le niveau de sécurité et le respect de l'environnement au sein du site, sont acceptables et conformes aux normes internationales régissant la sécurité, l'hygiène et l'environnement,
- Un département de Production : qui s'occupe de la fabrication proprement dite et du conditionnement des produits du site.
- Un département Logistique : qui s'occupe de l'approvisionnement en matières premières et articles de conditionnement, des prévisions de distribution des produits finis, et de l'établissement du planning d'utilisation des ateliers de fabrication et de conditionnement
- Un département Technique : qui s'occupe de gérer l'aspect technique du site : réparation préventive du matériel du site, entretiens des locaux
- Un département de Développement Industriel qui se charge, entre autres, du développement et de l'optimisation des formes galéniques, du transfert et de la validation des méthodes analytiques au sein du site.



## 2. Matériels et méthodes

### 2.1. Matériels

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

Dans cette optique, nous avons eu recours à l'application d'une démarche de management des risques sur l'unité de production des formes pâteuses (ligne crèmes et gels) pour assurer une bonne gestion des risques lors de la validation du nettoyage des équipements.

Les produits fabriqués dans cette ligne sont énumérés dans la liste ci-dessous ;

- Profenid® gel 0,5% (principe actif est le ketoprofène)
- Biofenac® gel 0,5% (principe actif est le Diclofenac de diethyl amine)
- Fucidinepommade 2% (principe actif est le fucidate de sodium)
- Clotasol gel, pommage et crème à 0,05% chacune des formes (principe actif est le clobetasolpropionate)
- Fenoxam gel 0,5 % (principe actif est le piroxicam)
- Terbinafine crème

Il est à noter que le worst case choisi pour la validation de nettoyage est le Profenid gel dont le principe actif est le kétoprofène. Le nettoyage a fait objet d'une validation.

Dans ce travail et avec une étude rétrospective, nous appliqueront une approche d'analyse de risque à cette validation afin de dégager des actions correctives et préventive dans le cas échéant.

**2.2. Méthodes :** la méthode appliquée dans notre étude est l'analyse des modes de défaillance, de leur effet et de leur criticité AMDEC pour la raison qu'elle est utilisée pour identifier les risques potentiels liés à des défaillances des procédés et des processus. Comme notre cas le procédé de la validation du nettoyage.

#### 2.2.1. Déroulement : Cette analyse se déroule en huit (08) étapes ;

##### **Etape 01 :** Constitution de l'équipe de travail

L'équipe chargée de l'analyse de risque est pluridisciplinaire, elle est composée d'un analyste chargé du contrôle qualité, d'un opérateur chargé de production, d'un chargé d'assurance qualité et d'un chargé d'Hygiène, de sécurité et d'environnement (HSE).



### Etape 02 : Etude fonctionnelle

Cette étape consiste à l'appréhension du processus de validation du nettoyage. Afin de pouvoir identifier les potentielles défaillances, il est d'abord nécessaire de bien connaître le déroulement du nettoyage des équipements au sein de la ligne de production.

### Etape 03 : Etude qualitative des défaillances

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

### Etape 04 : Etude quantitative

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

- Fréquence d'apparition du mode de défaillance ou son « occurrence » O
- Probabilité de non-détection ou « détectabilité » D
- Conséquences sur le client/utilisateur ou « sévérité » S.

**Occurrence** : Quelle est la probabilité relative d'apparition des causes ?

**Tableau 11:valeurs d'évaluation de l'occurrence**

Valeur	Critère
1	De une fois à 2 fois /an
2	Au moins 1/mois
3	Au moins 1/semaine
4	Au moins 1/j



**Sévérité ou gravité** : quelle est la gravité relative des effets ?

**Tableau 12: Valeurs d'évaluation de la sévérité**

Valeur	Critère
1	Aucune incidence sur la conformité de produit
2	Produit non conforme mais sans aspect
3	Produit non conforme avec impact faible
4	Produit non conforme avec impact grave

**DéTECTABILITÉ** : Quelle est l'efficacité relative des contrôles ?

**Tableau 13 : valeurs d'évaluation de la détection**

Valeurs	Critère
1	Défaillance détectée à 100%
2	Défaillance détectable mais non fiable
3	Défaillance très difficile à détecter
4	Défaillance indétectable

La cotation des critères d'estimation a permis de calculer l'indice de priorité de risque IPR (Risk Priority Number RPN en anglais), encore appelé indice de criticité C de la défaillance considérée par cette formule :

$$C = S \times O \times D$$

L'indice de criticité est le produit des scores obtenus pour l'occurrence, la détectabilité et la sévérité d'une défaillance considérée.

### **Etape 05 : L'hierarchisation**

Une fois la criticité de chaque mode de défaillance déterminé, elles sont classées selon un ordre décroissant afin de déterminer celles nécessitant des actions correctives ou préventives prioritaires.



En fonction des scores de criticité obtenus, une échelle de priorité est définie :

**Tableau 14 : l'échelle de classification de risque selon la criticité(1)**

Echelle	RPN	Description
18 à 57	Elevée	Action immédiatement requise
8 à 17	Moyenne	Action recommandée à planifier
1 à 7	Faible	Risque acceptable ; pas d'action requise

### **ETAPE 06 : Recherche des actions préventives/correctives**

Après l'hiérarchisation, l'action suivante est de réduire l'indice de criticité par des mesures qui visent à ;

- Réduire la probabilité d'occurrence.
- Diminuer la probabilité de non-détection.
- Baisser la gravité de la défaillance.

Comme le recommandent les principes de gestion de risques, les actions correctives/préventives ont été proposées proportionnellement au niveau de risque estimé. Les propositions faites ont été ensuite soumises à l'approbation des responsables de qualité de l'entreprise.

### **ETAPE 07 : Suivi des actions et la réévaluation de la criticité.**

Pour chaque mode de défaillance relevé, un nouvel indice de criticité a été calculé, de la même façon que précédemment mais en prenant en compte les actions correctives et préventives approuvées par la (le) responsable qualité. L'objectif de cette réévaluation était de déterminer l'impact des actions proposées.

### **ETAPE 08 : la présentation des résultats**

Les résultats de notre étude ont ensuite été présentés dans le tableau AMDEC ci-après :



Tableau 15 : tableau AMDEC

Etape	Mode de défaillance	effets	Causes	Occurrence	sévérité	Déteçabilité	criticité	Risque	Actions correctives et préventives

## 2.2.2. Expression des résultats

Les tableaux AMDEC ci-après présentent les résultats de l'analyse des risques. Ils sont l'aboutissement des étapes décrites précédemment.

Ces résultats sont présentés selon les étapes du processus de validation du nettoyage considérées, à savoir :

### 2.2.2.1. Les pré-requis la validation du nettoyage : cette étape consiste à la ;

- Vérification et approbation du protocole de validation de nettoyage (qui comporte, le choix du traceur, la détermination des critères d'acceptation et les méthodes analytique et de prélèvement).
- Vérification et approbation des procédures de nettoyage.

Il est à noter qu'il existe deux types de nettoyage ;

#### ➤ Nettoyage mineur

Consiste à éliminer les souillures visibles à l'œil nu par le seul usage de l'eau chaude et par le rinçage à l'eau purifiée.

#### ➤ Nettoyage majeur

Nettoyage mineur suivi de l'utilisation d'un détergent/désinfectant afin d'éliminer toute trace de produit chimique ou de microorganisme.

- ❖ Fréquence du nettoyage
  - En fin de campagne et/ou de semaine.
  - Suite à un arrêt dépassant 72h.
- ❖ Moyens de mise en œuvre
  - Détergent approprié (Ammonium quaternaire).  
Eau chaude.
  - Eau purifiée.



- ❖ Personnels concernés : préparateurs.
- ❖ Etapes de nettoyage majeur :
  - Remplir la cuve annexe avec une quantité de 300Kg d'eau chaude et mesurer avec une éprouvette graduée 7,5L du détergent utilisé soit une dilution de 2,5%.
  - Introduire le détergent dans la cuve annexe.
  - Transférer la solution de détergent.
  - Nettoyer in place la cuve pendant 15 à 20 min.
  - Vidanger la cuve.
  - Remplir la cuve avec de l'eau chaude, puis rincer la.
  - Remplir à nouveau la cuve avec l'eau purifiée.
  - Vidanger la cuve une 2<sup>ème</sup> fois.
  - Refaire l'opération si nécessaire.
  - Sécher la cuve soit avec l'air comprimé ou avec le vide puis chauffage à 80°C.

### 2.2.2.2. La Mise en place et exécution de la stratégie de validation du nettoyage

- 1) Détermination des zones critiques de l'équipement.
- 2) Plan d'échantillonnage.
3. **Résultats** : comme à été énoncé précédemment, la méthode AMDEC est appliquée pour chaque étape du processus de validation de nettoyage.

### 3.1. Application de la méthode AMDEC aux Pré-requis à la validation du nettoyage

#### 3.1.1 Choix du traceur

**Tableau 16: Résultats de l'AMDEC réalisés sur l'étape du choix du traceur.**

Etape	Mode de défaillance	Causes	Effets	Occurrence	Sévérité	DéTECTABILITÉ	CRITICITÉ	Risque
Choix du traceur	La DL50 est un critère de dernière intention laissée en dernière position pour les critères de choix	Le choix de traceur repose sur des données physico-chimiques (solubilité-nettoyabilité)	L'approche ne tient pas compte de la contamination sur la santé humaine.	4	2	2	16	Moyen



### 3.1.2. Etablissement de la limite d'acceptation

**Tableau17 : Résultats de l'AMDEC réalisés sur l'étape de l'établissement des la limite d'acceptation.**

Etape	Mode de défaillance	Causes	Effets	Ocurrence	Sévérité	Défectabilité	Criticité	Risque
Calculs des critères d'acceptation	Erreur de calculs des critères d'acceptation	Non maîtrise des formules de calcul	Biais de la validation. Risque de contamination du produit	1	4	1	4	Mineur
Paramètres utilisés pour l'établissement de la limite d'acceptation	Limite d'acceptation est indépendante du contaminant	La formule de calcul de la limite prend compte de toutes les combinaisons possibles, produit suivant / produit précédent	Erreur dans l'établissement de la limite d'acceptation	4	3	2	24	élevé
Etape de groupage produit/produit et équipements/ produit pour le calcul de la surface totale de contact	Difficulté à effectuer le groupage	Introduction d'un nouveau produit.	Risque d'avoir un nouveau worst case donc inefficacité du nettoyage validé précédemment	1	4	2	8	Moyen



### 3.1.3. Validation de la procédure de nettoyage

**Tableau 18 : Résultats de l'AMDEC réalisés sur l'étape de validation de la procédure de nettoyage**

Etape		Mode de défaillance	Causes	Effets	Occurrence	sévérité	Défectabilité	Criticité	Risque
Habilitation du personnel		Opérateur chargé du nettoyage non habilité ou habilité mais erreur intentionnelle ou par oubli	Mauvaise formation de l'opérateur chargé du nettoyage	Nettoyage non correctement Réalisé.  Validation à refaire : perte de temps et d'argent	2	4	4	32	Majeur
Préparation de détergent	Remplissage de la cuve lipophile par l'eau chaude	Manque de précision de la température de l'eau : eau chaude à combien ?	Absence de données de température dans la procédure de nettoyage	Température basse de l'eau : inefficacité de nettoyage	2	2	4	16	Moyen
				Température élevée de l'eau : risque de dégrader les molécules de détergent	2	4	4	32	Majeur
	Dilution de détergent	Imprécision de concentration : volume d'eau et masse de	Préparation manuelle sans traçabilité	Concentration inférieur à la valeur cible : inefficacité du nettoyage	4	4	4	64	Majeur



## Partie pratique : application de l'AMDEC sur la validation du nettoyage d'un équipement



	détergent non respectés		Concentration supérieur à la valeur cible : présence de traces de détergent sur l'équipement et le produit suivant	4	3	4	48	Majeur
Transfère de la solution de détergent	Quantité de la solution de détergent est insuffisante	Fuite de la solution pendant le transfère	Inefficacité de nettoyage	1	2	1	2	Mineur
Nettoyage in place pendant 15 à 20 min	Non respect de temps de contact de détergent avec l'équipement	-Non suivi de la procédure de nettoyage - Oubli par l'opérateur de temps	Temps de contact inférieur au temps demandé : trace de produit précédant sur l'équipement	3	4	4	48	Majeur
			Temps de contact supérieur au temps demandé : trace de détergent sur l'équipement.	3	3	4	36	Majeur



## Partie pratique : application de l'AMDEC sur la validation du nettoyage d'un équipement



Séchage de la cuve à 80°C	Séchage ne se fait pas à 80°	Séchage n'est pas fait à la température exigée.	Température inférieur à la température déterminée dans la procédure : trace de l'eau dans l'équipement.	2	4	3	24	Majeur
			Température supérieur à la température déterminée dans la procédure : risque d'abimer l'équipement.	2	3	3	18	Majeur



### 3.1.4. Application de la méthode AMDEC à la Validation des procédures d'analyse

Tableau 19: Résultats de l'AMDEC réalisés sur l'étape de validation des procédures d'analyse.

Etape	Mode de défaillance	Causes	Effets	Ocurrence	Sévérité	défectabilité	Criticité	Risques
Habilitation du technicien d'analyse	Technicien chargé de la réalisation des analyse non habilité	Mauvaise formation du technicien de laboratoire	Résultats d'analyses erronés : Impact sur la décision de validation  validation à refaire : perte de temps et d'argent	2	4	4	32	Majeur
Dosage de la substance pire cas par une méthode analytique	Les résultats donnés par la méthode analytique ne sont pas fiables.	Techniques d'analyse non validée ou non maîtrisées	Résultats de l'étape de validation de nettoyage erronés et rapport de validation tronqué.	1	4	1	4	Mineur



### 3.2. Reproductibilité du procédé de nettoyage

#### 3.2.1. Détermination des zones critiques de l'équipement

Tableau 20 : Résultats de l'AMDEC réalisés sur l'étape de détermination des zones critiques de l'équipement

Etape	Mode de défaillance	Causes	Effets	Occurrence	Sévérité	Déteçtabilité	Criticité	Risque
Détermination des zones critiques	Points critiques du local/ équipement à nettoyer non correctement identifiés	<ul style="list-style-type: none"><li>- Caractéristiques environnementales du local non maîtrisées</li><li>- Mauvaise évaluation des points critiques- Validation mal réalisée</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Risque de contamination du produit</li><li>- Validation à refaire : perte de temps et d'argent</li></ul>	2	4	2	16	Moyen



3.2.2. Plan d'échantillonnage : prélèvement

Tableau 21: Résultats de l'AMDEC réalisés sur l'étape du prélèvement.

étape	Mode de défaillance	Cause	effet	Occurrence	Sévérité	défectabilité	Criticité	Risque
Prélèvement	Opérateur chargé de l'échantillonnage non habilité	Mauvaise formation de l'opérateur chargé de l'échantillonnage.	Prélèvement mal réalisé : Impact sur la décision de validation  validation à refaire : perte de temps et d'argent	2	4	4	32	Majeur
	Prélèvement non correctement réalisé	Non suivi ou non respect des instructions de prélèvement par l'opérateur	Résultats d'analyse erronés impactant sur la décision de validation Risque de contamination du produit Validation à reprendre : perte de temps et d'argent	2	4	3	18	Majeur
	Prélèvement non réalisé à temps	Non suivi des instructions de prélèvement et du planning de prélèvement par l'opérateur	-Résultats d'analyse erronés -impactant sur la décision de validation Validation à reprendre : perte de temps et d'argent	1	2	1	2	Mineur



## Partie pratique : application de l'AMDEC sur la validation du nettoyage d'un équipement



	Oubli de Prélèvement	Non-respect des consignes de prélèvement par l'opérateur	- Validation incomplète du nettoyage - Risque de contamination croisée du produit suivant	1	3	1	3	Mineur
--	----------------------	--	--	---	---	---	---	--------

### 3.3. Valeurs escomptées de l'occurrence, la sévérité, la détectabilité et la criticité après application des actions proposées.

Tableau 22: valeurs de l'occurrence, la sévérité, la détectabilité et la criticité, escomptées en cas d'application des actions proposées.

Procédé	Mode de défaillance	Effet	Actions proposées	Occurrence	Sévérité	Détectabilité	Criticité	Risque
Choix du traceur	La DL50 est un critère de dernière intention laissée en dernière position pour les critères de choix	L'approche ne tient pas compte de la contamination sur la santé humaine.	Proposer une approche qui prend en considération la toxicité de PA, utilisant la DL50 et NOAEL.	1	2	1	2	Mineur
Etablissement de la limite d'acceptation	Erreur de calculs des critères d'acceptation	Biais de la validation. Risque de contamination du produit	Revus des calculs	1	2	1	2	Mineur
	Limite d'acceptation est indépendante du contaminant	Erreur dans l'établissement de la limite d'acceptation	Proposer une approche qui prend en considération les caractéristiques du contaminant pour l'établissement de la limite d'acceptation	1	2	1	2	Mineur



## Partie pratique : application de l'AMDEC sur la validation du nettoyage d'un équipement



<p>Etape de groupage produit/produit et équipements/équipements pour le calcul de la surface totale de contact.</p>	<p>Difficulté à effectué le groupage</p>	<p>Risque d'avoir un nouveau worst case donc inefficacité de nettoyage validé précédemment</p>	<p>Revue systématique de la matrice avant le début de la validation du nettoyage</p>	<p>1</p>	<p>1</p>	<p>1</p>	<p>1</p>	<p>Mineur</p>
<p>Validation de la procédure du nettoyage</p>	<p>Opérateur chargé du nettoyage non habilité ou habilité mais erreur intentionnelle ou par oubli</p>	<p>Nettoyage non correctement Réalisé.  *Validation à refaire : perte de temps et d'argent</p>	<p>S'assurer de l'habilitation du personnel chargé de nettoyage.  Formation Adéquate et supervision périodique de tous les opérateurs chargés du nettoyage.</p>	<p>1</p>	<p>4</p>	<p>2</p>	<p>8</p>	<p>Moyen</p>
	<p>Manque de précision de la température de l'eau : eau chaude à combien ?</p>	<p>Température basse de l'eau : inefficacité de nettoyage</p>	<p>-Préciser la température de l'eau dans la procédure de nettoyage. -Sonder la température de l'eau</p>	<p>1</p>	<p>2</p>	<p>2</p>	<p>4</p>	<p>Mineur</p>
		<p>Température élevée de l'eau : risque de dégrader les molécules de détergent</p>		<p>1</p>	<p>4</p>	<p>2</p>	<p>8</p>	<p>Moyen</p>
<p>Imprécision de concentration : volume d'eau et masse de détergent non respectés</p>	<p>Concentration inférieur à la valeur cible : inefficacité du nettoyage</p>	<p>-Avec une balance de précision peser une masse bien déterminée de détergent et un volume d'eau bien précis. -Etiqueter la masse et le volume pesés</p>	<p>2</p>	<p>4</p>	<p>1</p>	<p>8</p>	<p>Moyen</p>	



## Partie pratique : application de l'AMDEC sur la validation du nettoyage d'un équipement



		Concentration supérieur à la valeur cible : présence de traces de détergent sur l'équipement et le produit suivant		2	3	1	6	Mineur
	Quantité de la solution de détergent est insuffisante	Inefficacité de nettoyage	Bien insérer le connecteur entre les 2 cuves pendant le transfert	1	2	1	2	Mineur
	Non respect de temps de contact de détergent avec l'équipement	Temps de contact inférieur au temps demandé : trace de produit précédant sur l'équipement	Chronométrer le temps de contact de détergent avec l'équipement	1	3	1	3	Mineur
		Temps de contact supérieur au temps demandé : trace de détergent sur l'équipement.		1	3	1	3	Mineur
	inefficacité de nettoyage. -risque d'abimer l'équipement	Température inférieur à la température déterminée dans la procédure : trace de l'eau dans l'équipement.	Fixer la température de séchage selon les consignes.	1	2	1	2	Mineur



## Partie pratique : application de l'AMDEC sur la validation du nettoyage d'un équipement



		Température supérieur à la température déterminée dans la procédure : risque d'abimer l'équipement		1	2	1	2	Mineur
Validation de la procédure d'analyse	Technicien chargé de la réalisation des analyse non habilité	Résultats d'analyses erronés : Impact sur la décision de validation  validation à refaire : perte de temps et d'argent	S'assurer de l'habilitation du personnel concerné avant le début de la validation.  Formation adéquate et supervision périodique des techniciens de laboratoire dans le cadre de la validation	1	4	2	8	Moyen
	Les résultats donnés par la méthode analytique ne sont pas fiables.	Résultats de l'étape de validation de nettoyage erronés et rapport de validation tronqué.	Concertation avec le laboratoire de contrôle qualité afin de s'assurer de l'existence d'une procédure analytique validée sur le site avant le début de la validation.	1	2	2	4	Mineur
Détermination des zones critiques de l'équipement	Points critiques du local/ équipement à nettoyer non correctement identifiés	- Risque de contamination du Produit.  - Validation à refaire : perte de temps et d'argent	Revue de la qualification des locaux avant la validation du nettoyage	1	2	2	4	Mineur



## Partie pratique : application de l'AMDEC sur la validation du nettoyage d'un équipement



Plan d'échantillonnage : prélèvement	Opérateur chargé de l'échantillonnage non habilité	Prélèvement mal réalisé : *Impact sur la décision de validation  *validation à refaire : perte de temps et d'argent	S'assurer de l'habilitation du personnel concerné avant le début de la validation préconiser un travail à deux avec vérification entre opérateurs. Formation adéquate et supervision périodique des opérateurs chargés de prélèvement	1	4	2	8	Moyen
	Prélèvement non correctement réalisé	Résultats d'analyse erronés impactant sur la décision de validation ; - Risque de contamination du produit ; - Validation à reprendre : perte de temps et d'argent	Revue périodique de la formation de l'opérateur chargé du prélèvement	1	4	2	8	Moyen
	Prélèvement non réalisé à temps	Résultats d'analyse erronés impactant sur la décision de validation - Validation à reprendre : perte de temps et d'argent	Revue périodique de la formation de l'opérateur chargé du prélèvement	1	2	1	2	Mineur



## Partie pratique : application de l'AMDEC sur la validation du nettoyage d'un équipement



	Oubli de Prélèvement	Validation incomplète du nettoyage - Risque de contamination croisée du produit suivant	Revue périodique de la formation de l'opérateur chargé du prélèvement	1	3	1	3	Mineur
--	----------------------	--	---	---	---	---	---	--------

### 3.4. Répartition du nombre de « modes de défaillances-causes- effets » pour chaque étape du procédé

**Tableau 23: Nombre de modes de défaillances relevés, de causes et de conséquences potentielles, par étape du procédé.**

Etape de procédé		Nombre de mode de défaillance	Nombre de causes potentielles	Nombre d'impacts potentiels
Pré-requis de la validation du nettoyage	Choix du traceur	1	1	1
	Etablissement de la limite d'acceptation	3	3	3
	Validation de la procédure de nettoyage	6	6	11
La Mise en place et exécution de la stratégie de validation du nettoyage	Validation des procédures d'analyse	2	2	4
	Détermination des zones critiques de l'équipement	1	2	2
	Plan d'échantillonnage (réalisation des prélèvements)	4	4	8
<b>Total</b>		<b>17</b>	<b>18</b>	<b>29</b>



## 3.5. Répartition des modes de défaillance en fonction des étapes de procédé

Tableau 24 : Répartition des modes de défaillance en fonction des étapes de procédé

Etape de procédé	Choix du traceur	Etablissement de la limite d'acceptation	Validation de la procédure du nettoyage	Validation de la procédure d'analyse	Détermination des zones critiques de l'équipement	Plan d'échantillonnage : prélèvement
Nombre de mode de défaillance	1	3	6	2	1	4

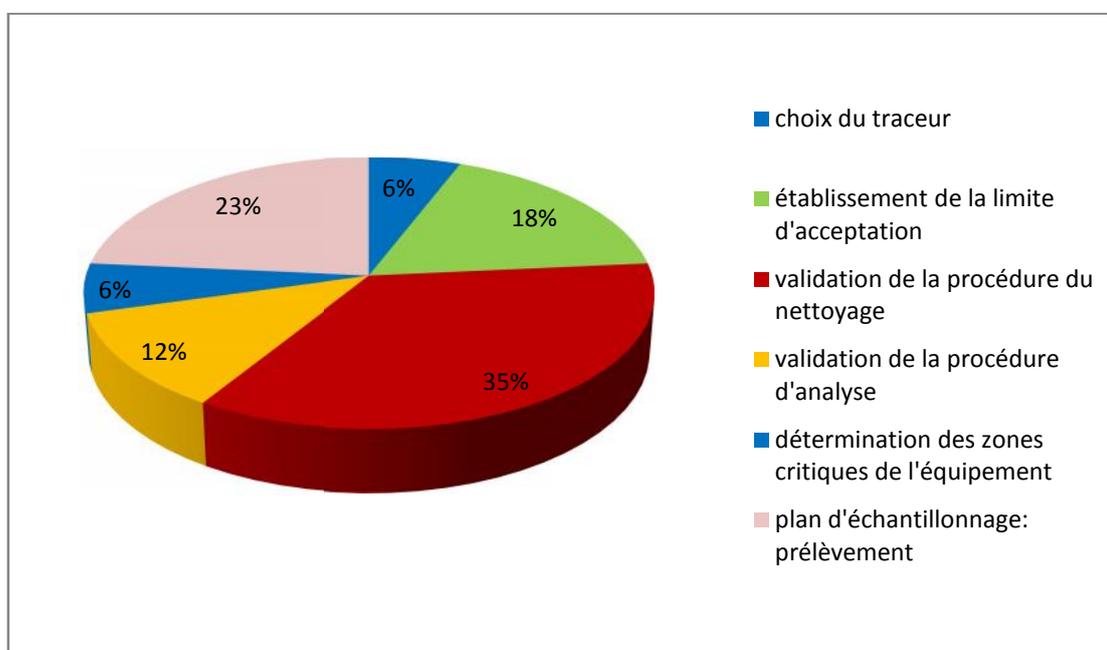


Figure 10 : répartition des modes de défaillance en fonction des étapes de procédé.



### 3.6. répartition des valeurs d'occurrence, sévérité, détectabilité, et de criticité selon le procédé de validation, avant et après application des actions correctives

**Tableau 25:** valeurs d'occurrence, sévérité, détectabilité et de criticité avant et après les actions proposées.

Etape de procédé		Occurrence		sévérité		Détectabilité		Criticité	
		avant	Après	avant	après	avant	après	avant	Après
Choix du traceur		4	1	2	2	2	1	16	2
Etablissement de la limite d'acceptation		1	1	4	2	1	1	4	2
		4	1	3	2	2	1	24	2
		1	1	4	1	2	1	8	1
Validation de la procédure du nettoyage	Habilitation du personnel	2	1	4	4	4	2	32	8
	Préparation de détergent	2	1	2	2	4	2	16	4
		2	1	4	4	4	2	32	8
		4	2	4	4	4	1	64	8
		4	2	3	3	4	1	48	6
		Transfert de la solution du détergent	1	1	2	2	1	1	2
	Nettoyage in place pendant 15 min	3	1	4	3	4	1	48	3
		3	1	3	3	4	1	36	3
		Séchage de la cuve à 80°	2	1	4	2	3	1	24
		2	1	3	2	3	1	18	2
Validation de la procédure d'analyse		2	1	4	4	4	2	32	8
		1	1	4	2	1	2	4	4
Détermination des zones critiques		2	1	4	2	2	2	16	4
Plan d'échantillonnage : prélèvement		2	1	4	4	4	2	32	8
		2	1	4	4	3	2	24	8
		1	1	2	2	1	1	2	2
		1	1	3	3	1	1	3	3

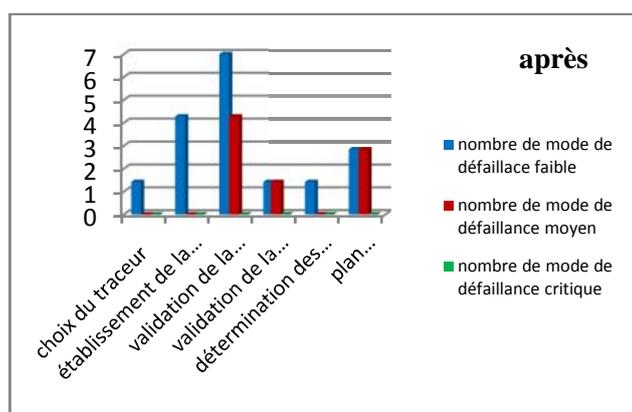
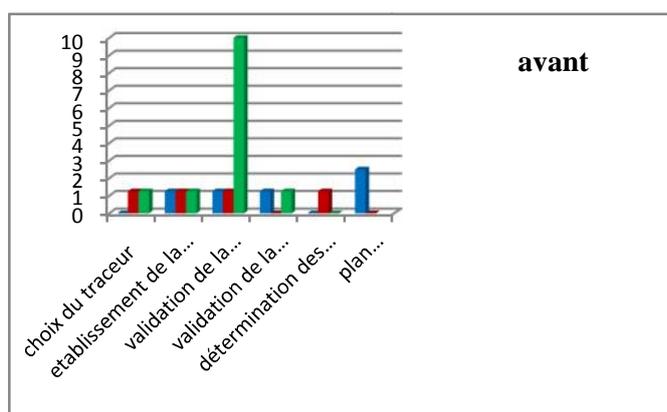


### 3.7. Répartition des modes de défaillance en fonction de leur criticité par étape de procédé

Le tableau suivant indique la répartition des modes de défaillances en fonction de leur niveau de criticité par étape du procédé avant et après l'application des actions proposées.

**Tableau 26: nombre de mode de défaillance en fonction de leur criticité par étape de procédé.**

Etape de procédé	Nombre de mode de défaillance faible		Nombre de mode de défaillance moyen		nombre de mode de défaillance critique	
	avant	Après	avant	après	avant	Après
Choix du traceur	0	1	1	0	0	0
Etablissement de la limite d'acceptation	1	3	1	0	1	0
Validation de la procédure du nettoyage	1	7	1	3	8	0
Validation de la procédure d'analyse	1	1	0	1	1	0
Détermination des zones critique	0	1	1	0	0	0
Plan d'échantillonnage : prélèvement	2	2	0	2	2	0
Total	5	15	4	6	12	0



**Figure 11 : répartition des modes de défaillance en fonction de leur criticité par étape de procédé.**

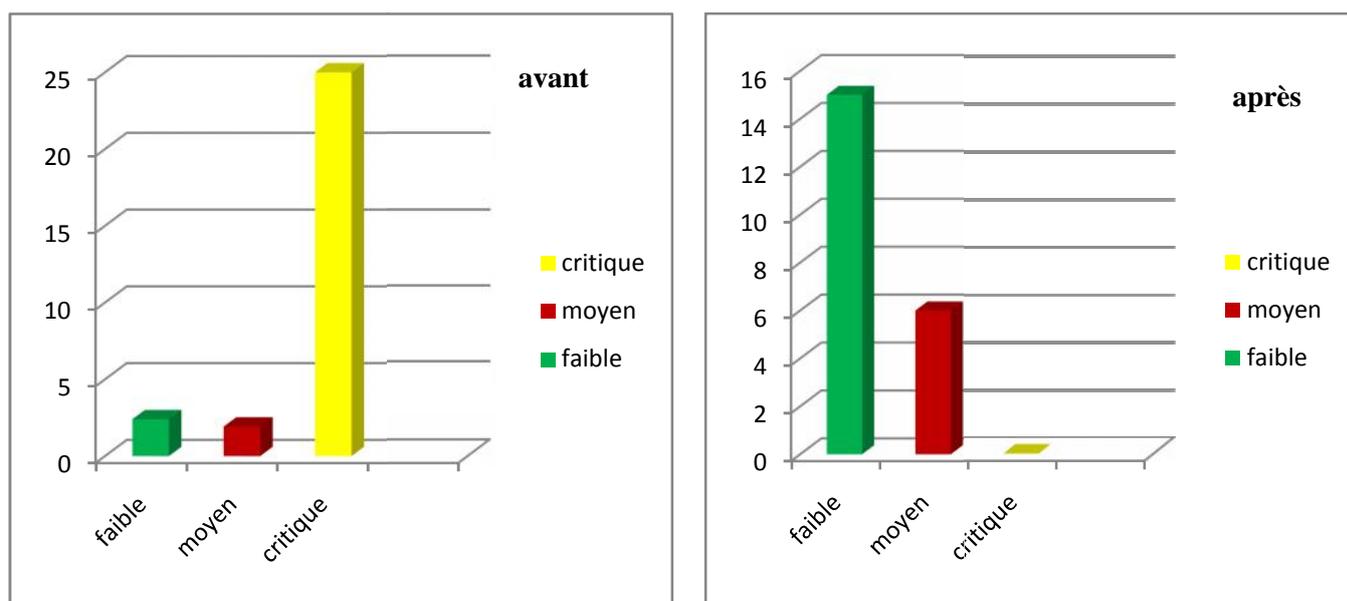


## 3.8. Répartition des modes de défaillances en fonction du niveau de criticité

Le tableau suivant indique la répartition des modes de défaillances en fonction de leur niveau de criticité dans l'état actuel (avant) et en cas d'application des actions proposées (après).

**Tableau 27 : Répartition des modes de défaillances en fonction du niveau de criticité**

Nombre de mode de défaillance relevés	Niveau de criticité		
	Faible	Moyen	Critique
Avant	5	4	12
Après	15	6	0



**Figure 12 : répartition des modes de défaillance en fonction du niveau de criticité.**



## 3.9. Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M

Tableau 28 : Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M

Main d'œuvre	Matériel	Méthode	Matière	Milieu
8	2	4	2	1

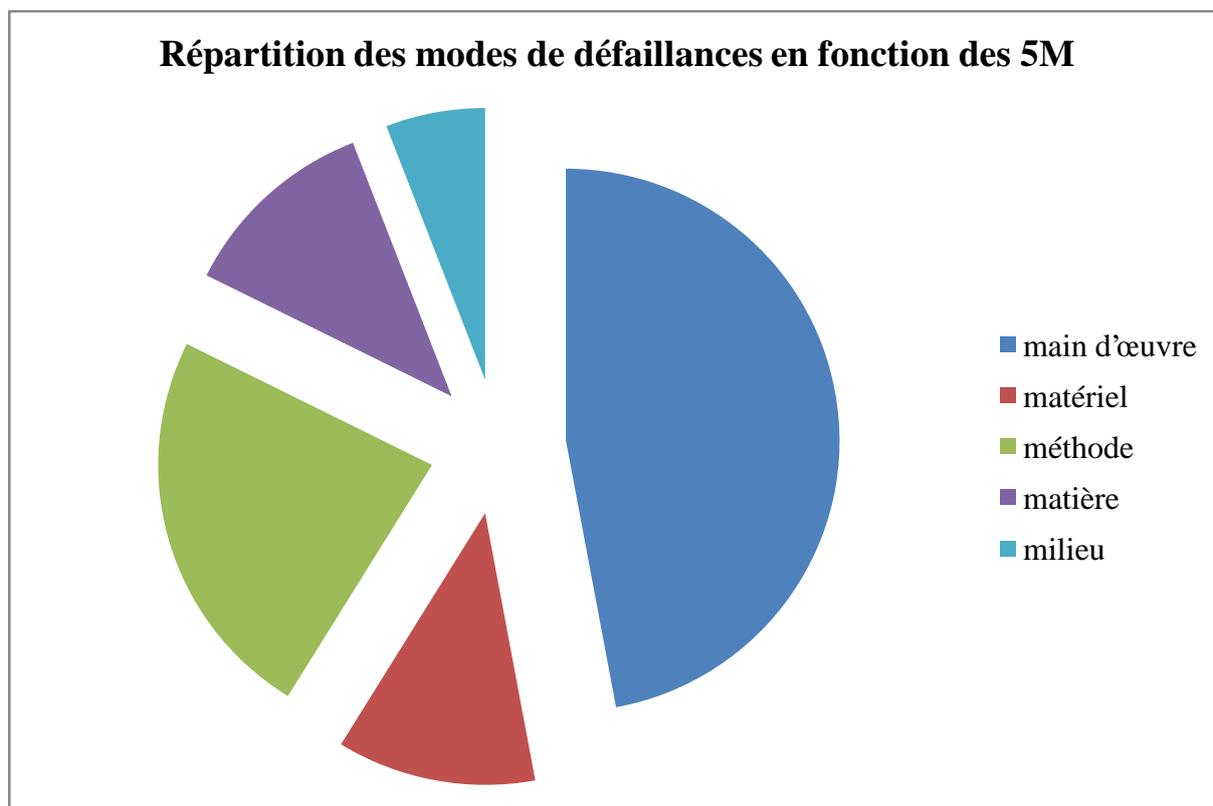


Figure 13 : répartition des modes de défaillance en fonction des 5M

## 4. Discussions

L'objectif principal de notre travail est de montrer l'intérêt de la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique. Cette étude nous montre en effet comment un outil de gestion de risques, ici l'AMDEC, peut être utilisé pour minimiser les risques et améliorer la qualité d'un procédé.

L'étude s'inscrit dans la stratégie d'amélioration continue de la qualité mise en place au niveau du site et portée par le service d'assurance qualité. L'analyse de risque effectuée s'est portée sur



un procédé très important en industrie pharmaceutique : la validation du nettoyage d'un équipement.

### 4.1. Modes de défaillances relevés

Dix sept (17) modes de défaillances ont été relevés, en utilisant comme base documentaire le protocole de validation du nettoyage d'un équipement.

### 4.2. Répartition des modes de défaillances relevés le long du procédé de validation du nettoyage

Les modes de défaillances relevés lors de notre analyse de risque ne sont pas uniformément répartis le long du procédé de validation du nettoyage ; certaines étapes se révèlent plus risquées que d'autres ; c'est le cas de l'étape de la procédure de nettoyage qui rassemble à elle-seule 35,29 % des modes de défaillances relevés à cause de nettoyage semi-automatique. Selon notre analyse, il s'agit de l'étape la plus risquée du procédé. Il s'agit également de l'une des étapes majeures de la validation du nettoyage ; puis arrive en deuxième lieu l'étape d'échantillonnage qui présente 23,52% des modes de défaillance relevés dont ces résultats sont déterminants dans la décision de validation. Notre analyse a permis d'identifier ces risques et d'instaurer une réflexion dans le but de trouver des solutions.

Le pourcentage de modes de défaillances relevées lors des autres étapes du procédé varie entre 5% et 17%, nous pourrions en conclure que ces étapes comportent moins de risques et sont donc mieux maîtrisées.

### 4.3. Criticité des modes de défaillances relevés (critères de cotations, criticités relevées)

Le calcul de la criticité a été réalisé en se basant sur les grilles de cotation de la sévérité, détectabilité, occurrence.

Sur les 17 modes de défaillances relevés ; 57,14% sont classés majeurs et 19,04% sont des défaillances de criticité moyenne ; des actions sont donc à planifier afin de prévenir et/ou corriger ces défaillances. Les autres modes de défaillances relevés étaient faibles de pourcentage 23,8%.



### 4.4. Actions correctives et préventives proposées

En fonction des étapes du processus de validation du nettoyage, nous avons proposé des solutions pour les 17 modes de défaillances relevés. Les solutions ont été recherchées principalement pour les modes de défaillances de criticité élevée et moyenne, ceux de criticité faible étant considérés de risque acceptable, selon nos grilles de cotation. Mais nous avons quand même proposé des actions préventives et correctives pour améliorer le procédé.

Parmi les solutions proposées, la formation du personnel joue une place prépondérante : 50% des propositions concernent la formation des opérateurs impliqués dans le processus de validation du nettoyage ; ces solutions soulignent notamment l'importance d'une formation continue avec supervision périodique afin d'assurer la qualification du personnel et de réduire les risques de défaillance liés à la main d'œuvre.

Le deuxième volet de propositions concerne la procédure du nettoyage utilisée lors du processus (41%) notamment :

1. Sonder la température de l'eau.
2. Etiqueter la masse et le volume pesés.
3. Chronométrer le temps de contact de détergent avec l'étiquette.
4. Fixer la température de séchage selon les consignes.

Ces propositions de solutions permettraient de réduire l'occurrence et/ ou d'augmenter la détection de défaillances liées à la méthodologie utilisée.

Faut préciser que nous n'avons pas réalisé, dans le cadre de notre travail, des études approfondies par rapport à la faisabilité et au réalisme des actions proposées (coût, délai, ressources à mettre en œuvre, ...). Nous recommandons qu'une analyse en ce sens soit réalisée au niveau de Biopharm afin de juger du réel intérêt de ces actions avant leur mise en œuvre. D'après nos résultats, la criticité de tous les modes de défaillances relevés au cours du procédé redeviendrait faible, si les actions proposées sont mises en œuvre ; il s'agit là de la valeur de criticité escomptée mais elle ne pourra être vérifiée que dans la pratique, ce qui rend nécessaire un suivi régulier pour juger de l'efficacité des actions.



### 4.5. Criticité des modes de défaillances relevés après l'application des actions correctives

D'après l'expérience des membres de groupe du travail, nous avons cité les nouvelles valeurs de criticité si les actions correctives proposées vont être appliquées. Le risque majeur est passé de 57,14% à 0%, donc par l'application de ces méthodes, nous pouvions éviter tout les risques majeurs qui ont un impact critique sur le procédé de la validation. Le risque moyen est passé de 19,04% à 28,57% donc il y'a une augmentation qui est logique suite à la diminution des risques majeurs, le risque faible est passé de 23,80% à 71,42%.

Le calcul de la criticité a été réalisé en se basant sur les grilles de cotation dont l'occurrence et la détectabilité sont diminuées dans des cas jusqu'à 1 par l'application des méthodes préventives et correctives comme le sondage de la température de l'eau, l'étiquetage de la masse et le volume de détergent. Mais concernant la sévérité malgré l'application des actions correctives ou préventives, la cotation reste toujours élevée car si le risque présente une gravité sur le procédé reste toujours un risque grave.

### 4.6. AMDEC : intérêts, limites

L'utilisation de l'AMDEC processus pour notre étude, nous a permis d'analyser le processus de validation du nettoyage au niveau du site, en profondeur. Les étapes du processus ont été analysées une par une afin de pouvoir déterminer le maximum de défaillances potentielles, mais aussi leurs causes principales et leurs conséquences possibles. Les cotations nous ont permis d'évaluer la criticité de chaque mode de défaillance relevé et ainsi d'établir une hiérarchie, dans le but de définir les points où une action devrait être mise en place afin de rendre le risque acceptable. Suite à cela, des solutions ont été proposées afin de corriger ou prévenir les défaillances relevées.

En termes d'objectif, nos résultats rejoignent ceux de la littérature : « d'anticiper les défaillances d'un produit, processus ou outil de production afin de lancer des actions correctives et préventives ; la méthode s'appuie sur une analyse méthodique des risques potentiels qui permet de les hiérarchiser afin de traiter les plus importants ; l'intérêt est donc de faire apparaître des points critiques pour les éliminer ou envisager un mode de prévention »

Une des difficultés rencontrées lors de la réalisation de notre analyse concerne la disponibilité des participants. Une autre limite de l'outil AMDEC constatée lors de notre étude est le manque d'exhaustivité dans la détermination des modes de défaillances. Nos résultats sont fortement



## Partie pratique : application de l'AMDEC sur la validation du nettoyage d'un équipement

---



dépendants de l'expérience des participants à l'étude, ce qui peut être un frein car certaines défaillances potentielles peuvent être occultées.

De même, comme le constate également le Dr LEDOUX Chloé dans sa thèse « Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols », 2014, l'outil AMDEC ne permet pas d'avoir une vision croisée des défaillances possibles et de leurs conséquences. Dans ce cas, des études complémentaires sont nécessaires, par exemple, en utilisant d'autres outils tels que des arbres de défaillances ou des diagrammes de fiabilité.

# *Conclusion*

---



## **Conclusion:**

Les industries pharmaceutiques afin de garantir à ses clients des produits de qualité et de sécurité requise pour l'emploi, se dotent d'un système de management qualité. La gestion de risque et ses outils fait partie intégrante de ce système.

L'application de l'AMDEC comme méthode, sur le procédé de validation de nettoyage des équipements de fabrication de la ligne crèmes et gels au niveau du site pharmaceutique Biopharm, a montré l'intérêt d'une démarche d'analyse de risque qualité en industrie pharmaceutique

Cette application nous a permis d'analyser le processus de validation du nettoyage, et d'en relever les risques éventuels. Les étapes critiques du processus ont pu être également identifiées et des solutions ont été proposées visant à prévenir et / ou corriger les défaillances relevées. Ceci a permis d'améliorer la maîtrise du processus de validation de nettoyage des équipements au sein du site pharmaceutique et même de l'optimiser afin de garantir la qualité des produits fabriqués.

L'analyse de risques pour être aboutie nécessite une charge de travail qui est importante et une grande disponibilité, mais une fois aboutie, elle génère un gain de temps et financier pour l'entreprise à long terme.

La gestion de risque qualité est un domaine d'avenir, amené à ce développer dans de nombreux domaines dont la validation du nettoyage

# *Références bibliographiques*

---



## Bibliographie

---

- 1- Partie III, gestion du risque qualité (ICHQ9) p 237-257, bonnes pratiques de fabrication (BPF), version 9, N°2014/bis, thèse d'exercice Camille Trehel 2015 : gestion de risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. Page 24, 26, 27, 53 ; et thèse d'exercice ledoux chloé pages 34, 38.
- 2- Thèse Camille Trehel 2015 : gestion de contamination croisée en industrie pharmaceutique. page 26, 29,30, 31, 32, 53
- 3- Bonne pratique de fabrication (BPF) 2015 p124, N°2015/12bis.
- 4- Thèse d'exercice pdf Natif : Application de l'ICHQ9 «Quality Risk Management» au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique : conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés. Page 40, 43
- 5- DUQUESNE ALIX, gestion des risques en industrie pharmaceutique, initiation à la gestion de crise, 11LP, thèse d'exercice pharmacie Nante 2011, thèse d'exercice Camille Trehel2015. Page 29
- 6- Gestion des risques de l'entreprise, B-Barthélémy J. Quibel, technique de l'ingénieur, ag 1100, Avril 2000, thèse d'exercice Camille Trehel 2015. Page 29 ; et thèse d'exercice ledoux chloé page 41.
- 7- Partie III, gestion du risque qualité (ICHQ9) p133, bonnes pratiques de fabrication(BPF), N°2015/12bis.
- 8- [www.previnfo.fr](http://www.previnfo.fr), prévention des risques et gestion de crise.
- 9- Analyse des risques des systèmes de production industriels et de services (aspect technologiques et humaines) Lavoisier, 2013, auteur : Flaus Jean Marie.
- 10- Courrenvrac [www.eklablog.com/l'analyse](http://www.eklablog.com/l'analyse) préliminaire des risques: dangers (APR/D) par little shadow dans tous ou presque sur le risque industriel.
- 11- LABILLE C et al : gestion des risques qualité dans les industries de la santé. STP pharma pratiques, volume 19, N°5/369-397, 2009, thèse d'exercice ledoux chloé.
- 12- [www.techniques](http://www.techniques) ingenieur.fr/l'expertise technique et scientifique de référence. Auteur : Michel Royer, date de pub : 10 avril 2009. Relu et validé le 01 septembre 2016.
- 13- BOILLIN F : mise en place de la méthode HAZOP au sein d'un atelier de fabrication : master 2PIF2P, université de pharmacie de Grenoble, 2014.

- 14- Thèse d'exercice ledoux chloé : analyse des risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols.
- 15- Bonnes pratiques de fabrication (BPF) p134.
- 16- [www.pao.org](http://www.pao.org). Titre : système de qualité et de sécurité sanitaire des aliments.
- 17- [www.haccp.guide.fr](http://www.haccp.guide.fr).
- 18- [www.bivi.afnor.org](http://www.bivi.afnor.org). Les douze étapes de l'HACCP 15/02/2016 : par conry Michel.
- 19- QUAPA qualité des produits alimentaires. La méthode HACCP/[www.quapa.com/methode HACCP.htm](http://www.quapa.com/methode_HACCP.htm) consulté le 03/05/2017
- 20- Ecole des hautes études commerciales, centre d'étude en qualité totale, l'AMDEC sous la direction du prof Josef Kelada.
- 21- [www.moodle.utc.fr](http://www.moodle.utc.fr).
- 22- Thèse RABAT 2016.
- 23- [www.piloter.org](http://www.piloter.org). (piloter la performance).
- 24- ANSM : bonnes pratiques de fabrication N°2015/12bis du ministère des affaires sociales et de la santé. Paris, France : DFAS, février 2016 p314.  
DFAS : Direction des finances, des achats et des services
- 25- Guide de l'ultra propreté 6<sup>ème</sup> édition, BCMI, 2008, 2009.
- 26- BPF/Ministère de travail, de l'emploi et de la santé, publiée en mars 2014, N°2014/1bis.
- 27- Thèse 2016, Maîtrise du risque de contamination croisée sur un site pharmaceutique multi produits injectables.
- 28- Armandou JP, Barthélémy JP, Bellitys, Bottiau C, chemtobc, Cherria G, et Combet M. gestion du risque de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique : approche méthodologique dans le cadre de bonne pratique de fabrication françaises et européennes (C.E.E. et P.1.C) Paris : ASPEC, 1993, p75.
- 29- LABAN.F, CAUWET.M, CHAMPAULI.V, validation des procédés de nettoyage, rapport de la commission SFSTP, STP pharma pratique 6(1) 5-40, 1996, thèse RABAT 2017 : analyse des risques qualité en industrie pharmaceutique, application à la validation de nettoyage d'un équipement.
- 30- General Principal and Practices US Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, 2011, thèse d'exercice ledoux chloé.
- 31- Les journées GMP: validation des procédés de nettoyage, 9-10 avril 2013, thèse d'exercice ledoux chloé. Pages 23, 34, 40, 46, 49, 52.

- 32- EUZENA : guide de qualification d'un équipement dans les industries de santé, STP pharma pratique 9(3) 212-224, 1999, thèse d'exercice ledoux chloé. Page 37.
- 33- Guide 2008 : Directive sur la validation des procédés de nettoyage émis le 1<sup>er</sup> janvier 2008.  
Http : //www.hc.sc.gc.ca/dhp.mps/compli :conform/gmp.bpf/validation/gui, Thèse d'exercice ledoux chloé, page 38.
- 34- TANV.DEVES.P. validation des nettoyages-stages formation professionnelles IFIS 2012.
- 35- STP pharma pratique, volume 15N°1 janvier-février 2005.
- 36- M.BOUSQUET, BEDU.A, DUMANT, site pharmaceutique multi produits : méthodes de groupage en vue de simplifier la validation de nettoyage, STP pharma pratique 10(5).2000, thèse d'exercice ledoux chloé, page 41, 46, 47, 48, 50, 52, 53.
- 37- CHAPEAUCOU.R, techniques du CRTA, dossier n°3, la méthodologie AMDEC, novembre 2004. Thèse Rabat 2017 page 118.
- 38- BITEAU.R, BITEAU.S, maîtrise des flux industriels : les outils et méthodes pour l'amélioration de performance (qualité, délais, couts), Angers : RB conseil, 2001, page 18-20, thèse Rabat 2017 page 118.



## RESUME

**TITRE :** Analyse des risques qualité en industrie pharmaceutique : application à la validation du nettoyage d'un équipement

**MOTS CLES :** Qualité-ICHQ9- Analyse- Risque- AMDEC- Validation- nettoyage.

La qualité joue un rôle important dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

Afin de garantir un produit efficace et sans danger pour l'utilisateur, l'ICHQ9 met en œuvre un système de management de la qualité au niveau des industries pharmaceutiques. La gestion des risques qualité fait partie de ce système qui aide à garantir la qualité et la sécurité des médicaments fabriqués. Le site industriel Biopharm, dans une démarche d'amélioration continue de la qualité de ses prestations, a entrepris la réalisation d'analyses de risques sur plusieurs de ses processus.

Notre travail s'inscrit dans ce cadre et s'est déroulé en trois étapes :

- L'explicitation de la notion de gestion et d'analyse de risques qualité dans l'industrie pharmaceutique : concept, cadre réglementaire, démarche et outils d'analyse ;
- La description du processus de validation du nettoyage d'un équipement de production au niveau d'un site industriel pharmaceutique ;
- La réalisation, à titre d'application, d'une analyse de risques qualité de la validation du nettoyage d'un équipement au niveau du site Biopharm, en utilisant l'AMDEC (analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité).

Cette analyse de risques a permis une meilleure maîtrise du processus de validation du nettoyage au niveau de Biopharm, et même de l'améliorer en proposant des solutions aux défaillances relevées.

Sur un plan plus général, notre travail a permis de mettre en œuvre l'intérêt de la gestion des risques qualité dans l'industrie pharmaceutique.

## ABSTRACT

**TITLE:** Quality risks assessment in pharmaceutical industry: application in equipment cleaning validation.

**KEYWORDS:** Quality-ICHQ9- Assessment- Risk-FMECA-validation cleaning.

Quality plays an important role in the field of the pharmaceutical industry. In order to guarantee an effective and safe product for the user, the ICHQ9 implements a quality management system in the pharmaceutical industries. The quality risk management is a part of this system which helps to guarantee the quality and the safety of made medicine. The industrial site Biopharm, in a continuous improvement approach of the quality of its services, undertook the realization of risk assessment on several of its processes.

Our work joins in this frame and took place in three stages:

- The explanation of the notion of quality risk management and assessment in the pharmaceutical industry: concept, regulatory framework, approach and analytical tools;
- The description of the process of cleaning validation of a production equipment at a pharmaceutical industrial site;
- The realization, as application, of a quality risk assessment of cleaning validation of an equipment at the site Biopharm, by using the FMECA (Failure modes, effects and critical analysis).

This risk assessment allowed a better control of the process of cleaning validation at Biopharm, and even improved it by proposing solutions to the found failures.

On a more general plan, our work allowed to highlight the interest of the quality risk management in the pharmaceutical industry.