

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11 mars 2019
Par Monsieur Aurélien Gruson**

**Gestion du risque de contamination croisée
dans l'Industrie Pharmaceutique**

Membres du jury :

Président : Karrout Youness Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Karrout Youness, Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Hamoudi Chérifa Mounira, Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Delval François, Pharmacien Responsable, GSK, site de Saint-Amand-les-eaux



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Économie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie



L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

1) Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier Monsieur Youness Karrouit, Maître de conférences au laboratoire de Pharmacotechnie, d'avoir accepté de diriger ma thèse et d'en présider le jury. Je vous remercie également pour votre suivi tout au long de la réalisation de cette thèse et l'ensemble des conseils que vous m'avez apportés, ainsi que pour l'ensemble des enseignements réalisés au cours de ces années d'études de Pharmacie.

Je remercie également Madame Mounira Hamoudi, Maître de conférences au laboratoire de Pharmacotechnie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, ainsi que pour l'ensemble des enseignements réalisés au cours de ces années d'études de Pharmacie.

J'adresse également mes remerciements à Monsieur Francois Delval, Pharmacien responsable chez GSK sur le site de Saint-Amand-les-Eaux, d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de m'avoir également suivi lors de la réalisation de cette thèse en m'apportant de nombreux conseils. De plus, je vous remercie également pour la confiance que vous m'avez accordés en m'embauchant au sein de votre service.

Ensuite, je remercie mes parents pour leur soutien durant l'ensemble de mes études, je n'y serai pas arrivé sans vous, mais aussi mes frères et sœurs, Emeline, Maud, Théo, et Jade, ainsi que Maxime et Pierre.

Je remercie également mes grands-parents Michel et Marie-Thérèse, ainsi que ma Marraine, Corinne et Victor, les cousins Maxime et Quentin et leurs conjointes Maurine et Emeline.

Un grand merci à Guilhem, Harold, Baptiste, Etienne, Aurelien, Marion, Arthur, Thomas, Julien, Alizée, Adrien et j'en passe pour toutes ces années passées à la faculté à se serrer les coudes, mais à les lever aussi.

Enfin je remercie mes collègues : Aurélie, Rachel, Céline, Laure, Sébastien, Jonathan et j'en oublie de m'avoir rappelé tous les jours que j'avais une thèse à rédiger, et de m'avoir demandé tous les jours si ça avançait bien !

2) Sommaire

I.	Introduction	12
II.	Les différents types de contaminations	13
1.	La contamination	13
2.	La trichotomie de la contamination croisée.....	16
III.	Gestion du risque qualité selon l'ICH Q9	17
1.	Le risque qualité	17
2.	Processus général de gestion du risque qualité	18
3.	Différents outils utilisés afin d'assurer la gestion du risque qualité	23
IV.	Gestion de la contamination croisée	34
1.	Contamination croisée et Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).....	34
2.	Moyens mis en place pour la maîtrise du risque de contamination croisée	36
V.	Exemples de contaminations croisées :.....	64
1.	Retrait de lot de vaccins, GSK, Saint Amand, 2009	64
2.	Retrait de lot de Furosémide (contamination croisée avec du Zopiclone, TEVA, 2013)	
3.	Autres exemples de contaminations croisées.....	69
VI.	Conclusion	70
VII.	Bibliographie	72

3) Liste des Annexes :

Annexe 01 : Protocole de réalisation d'une analyse de risque AMDEC	73
Annexe 02 : Tableau de synthèse des résultats d'une analyse de risque AMDEC	76
Annexe 03 : Analyse de risque par scoring (GSK)	77
Annexe 04 : Tableau de synthèse des résultats d'une analyse de risque par scoring (GSK)	82
Annexe 05 : Moyens de contrôle en place sur la Ligne PVCx5	83
Annexe 06 : Communiqués de l'ANSM ,rappel de lots, Furosémide	83

Glossaire

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du médicament

ICH : International Conference of Harmonization

ISO : International Standard Organization

ASPEC : Association pour la prévention et l'étude des contaminations

HVAC : Heating Ventilation and Air-Conditioning,

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

DIN : Deutsches Institut für Normung

PVCx5 : ligne de conditionnement dans un étui en PVC de 5 seringues

CIP : Nettoyage sur place

IPC : Contrôle en cours de fabrication

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

HEPA : High Efficiency Particulate Air

EPA : Efficiency Particulate Air

ULPA : Ultra Low Particulate Air

Figures

Figure 1 Triangle de la contamination	16
Figure 2 Procédé de gestion du risque qualité définie par l'ICH Q9 (BPF Partie III)	19
Figure 3 Arbre des défaillances (Mayer M, Methods and tools of quality risk management, Maas&Peither GMP Publishing, Décembre 2018)	32
Figure 4 Diagramme des 5M d'Ishikawa	36
Figure 5 Glove Box (Comecer, différences between Glove boxes and Isolators)	43
Figure 6 Isolateur (Comecer, différences between Glove boxes and Isolators)	44
Figure 7 Schéma d'une cascade de pression (11. Flechl H, Air Handling Technology, Maas&Peither GMP Publishing, Décembre 2018)	48
Figure 8 Tapis adhésif retenant les particules (Christian Gausepohl, Production hygiene, Maas&Feither GMP Publishing, Decembre 2018)	49
Figure 9: Exemple de maitrise des flux des équipements dans une zone de nettoyage (Christian Gausepohl, Prevention of cross-contamination, Maas & Feither GMP Publishing, 2018).....	51
Figure 10 Cycle de vie de la validation du nettoyage (Hiob M, Cleaning Validation, Maas&Peither GMP Publishing, Décembre 2018).....	57
Figure 11 Valeurs limites lors du processus de nettoyage (Hiob M, Cleaning Validation, Maas&Peither GMP Publishing, Décembre 2018)	58
Figure 12 Scan de l'étui et de l'étiquette de la seringue à l'origine du retrait de lot (GSK)	65
Figure 13 Ligne du temps expliquant l'enchaînement de la production des 2 lots (GSK)	66
Figure 14 Comprimés de Furosémide et Zopiclone (ANSM, Retrait de lots 07/06/2013).....	68

Tableaux

Tableau 1 Démarches AMDEC	25
Tableau 2 Criticité de processus	25
Tableau 3 Démarches à utiliser en fonction du processus et de sa criticité	26
Tableau 4 Critères de gravité AMDEC (Procédures GSK).....	26
Tableau 5 Critères d'occurrence AMDEC (Procédures GSK)	27
Tableau 6 Critères de détectabilité AMDEC (Procédures GSK)	27
Tableau 7 Valeurs limites lors d'une AMDEC (Procédures GSK)	28
Tableau 8 Gravité lors de l'analyse de risque par Score (Procédures GSK).....	29
Tableau 9 Occurrence lors de l'analyse de risque par Score (Procédures GSK).....	30
Tableau 10 Valeurs limites lors d'une analyse de risque par Scoring (Procédures GSK)	30
Tableau 11 Symboles utilisés fréquemment dans les portes d'un arbre des défaillances Mayer M, Methods and tools of quality risk management, Maas&Peither GMP Publishing, Décembre 2018	33
Tableau 12 Classification des filtres à air à haute efficacité (EN 1822-1, http://www.generalfilter.com/fr/normes/en-1822/)	47
Tableau 13: Classes ISO de la propreté particulaire de l'air (norme ISO 14644-1)	54
Tableau 14 Classification des zones à atmosphère contrôlée (BPF LD1 Fabrication de Médicaments stériles).....	54
Tableau 15 Nombre de points de prélèvement en fonction de la surface de la salle propre (ISO 14644-1).....	55

I. Introduction

Lors de la production de médicaments, il faut considérer avec attention tout risque pouvant entraîner un impact sur le patient. L'un de ces risques est particulièrement dangereux, il s'agit de la contamination. Il existe plusieurs types de contaminations. Dans ce travail, nous allons nous focaliser sur la contamination croisée.

Afin d'éviter cette contamination croisée, il est nécessaire de mettre en place un système de management du risque qualité. Ce système est défini par l'ICH Q9 que l'on retrouve en partie 3 des Bonnes Pratiques de Fabrication. Il va permettre d'identifier, évaluer et supprimer ce risque grâce à l'utilisation d'un ensemble de méthodes et d'outils.

Au vu de ce risque particulier, les Bonnes Pratiques de Fabrication ont été mises à jour en 2014 afin d'intégrer cette notion de contamination croisée, ainsi que l'ensemble des mesures nécessaires permettant de la contrôler.

Cependant, cette contamination peut survenir sur l'ensemble du cycle de vie du médicament et à toutes les étapes de fabrication, ainsi que lors du stockage des produits, et du contrôle qualité de ces produits, et également lors de leur transport. Il sera donc important de bien employer les méthodes et outils définis par le processus de gestion du risque qualité afin d'identifier ces risques et de pouvoir les limiter voire les éliminer.

Après avoir défini la contamination croisée, nous aborderons le système de gestion du risque ainsi que les outils utilisés. Nous définirons ensuite les mesures à mettre en place afin de maîtriser le risque de contamination croisée.

Enfin nous décrirons cette contamination grâce à deux cas concrets survenus dans l'Industrie Pharmaceutique.

II. Les différents types de contaminations

1. La contamination

La contamination est selon les Bonnes Pratiques de Fabrication « l'Introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport »¹

Nous pouvons distinguer dans cette définition qu'il existe différents types de contamination :

- La contamination par « impuretés » chimique
- La contamination par « impuretés » microbiologique
- La contamination par « matières étrangères » dite particulaire

Nous pouvons associer à ces contaminations un 4ème type de contamination qui est la contamination croisée. Celle-ci n'est pas associée aux autres types de contaminations car n'est pas liée à une impureté étrangère.

Lorsqu'il y a contamination, il y a forcément un contaminant. Celui-ci est défini par la norme ISO 14644-4 comme « Toute entité particulaire, moléculaire, non particulaire ou biologique susceptible de produire un effet indésirable sur le produit ou le procédé »².

Ainsi la contamination est un phénomène devant être pris en charge tout au long du cycle de vie du médicament afin de s'assurer de le prévenir et ainsi de fournir un médicament d'une qualité optimale au patient.

A) La contamination chimique

La contamination chimique est définie par l'Association pour la prévention et l'étude des contaminations (ASPEC) comme une contamination par des « Espèces chimiques individuelles (ion, atome ou molécule) ou un ensemble d'espèces chimiques (film, goutte ou particule.) pouvant avoir un effet indésirable sur le produit ou le patient. Suivant les cas, ces espèces chimiques sont classées en différentes catégories suivant leurs effets : organiques condensables, acides, bases, dopants, corrosifs, etc. »³

Afin de contrôler cette contamination, le site doit mettre en place un laboratoire de contrôle qualité assurant le contrôle des matières premières et du produit fini.

B) La contamination microbiologique

La contamination microbiologique est définie par l'ASPEC comme une contamination par des « Micro-organismes vivants que sont les bactéries, les virus, les champignons et les algues

de taille microscopique. Ils sont généralement déposés sur des surfaces. La viabilité des micro-organismes nécessite la présence, dans leur environnement proche, d'eau, de matières organiques et d'oligoéléments. Dans notre domaine, on parle aussi de bio contaminant. »

Afin de contrôler cette contamination, le site de fabrication doit mettre en place des règles d'hygiène et d'habillement afin de limiter l'entrée de germes microbiologiques dans les zones de production. Il doit de plus contrôler l'atmosphère de ces zones de production car les germes micro bactériens sont véhiculés par les particules. De plus, le service de contrôle qualité, par l'utilisation d'un laboratoire de microbiologie, s'assurera de contrôler la présence de micro-organismes au sein de la zone de production ainsi que des matières premières et produits finis.

C) La contamination particulaire

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

Exemple : poussières, fibres,

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

Cette définition est tirée de la norme ISO 14644-1 concernant la gestion des environnements maîtrisés qui définit l'ensemble des règles à suivre afin de qualifier l'environnement des zones de production.

Afin de contrôler cette contamination, le site de fabrication doit mettre en place un système de contrôle de l'environnement (HVAC) et qualifier ces zones de production selon la norme ISO 14644 afin de contrôler l'environnement des zones de production.

D) La contamination croisée

A tous ces types de contamination, il faut ajouter la contamination croisée qui n'est pas lié à une « impureté » extérieure, mais à une matière ou un produit utilisé sur le site.

La contamination croisée est définie par les Bonnes Pratiques de Fabrication comme la « Contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou un autre produit »¹.

On peut distinguer 4 sources potentielles de contamination croisée :

- Le mélange (mix-up)
- La rétention
- Le transfert mécanique
- Le transfert aérien

Le mix-up fait référence à la contamination d'un produit, d'un composant avec un autre. La cause principale est l'erreur humaine (mauvaise application d'une procédure, mauvais étiquetage, formation insuffisante...)

La rétention se définit comme le transfert d'une matière sur une surface, d'un produit à l'autre, lors de l'utilisation d'un produit commun. Les causes principales sont un mauvais nettoyage de l'équipement ou des procédures de nettoyage inadaptées.

Le transfert mécanique concerne toutes les sources par lesquelles la matière peut être transférée d'un produit à un autre. Par exemple des gants contaminés par un produit et utilisés lors de la production d'un produit différent.

Le transfert par l'air est la contamination d'un produit par un autre par le biais des particules en suspension dans l'air. Les systèmes ou équipements non clos sont les plus concernés par ce type de contamination.

Nous pouvons également distinguer 2 types différents de contamination croisée :

- La contamination « Simultanée » résultant de la production en même temps de différents produits dans des zones situées à proximité.
- La contamination « Successive » résultant de la production de 2 produits successivement dans la même zone de production.⁴

Il faut savoir que la contamination croisée est intimement liée aux autres types de contamination. En effet, la contamination croisée peut être :

- Chimique : lors de l'introduction d'un principe Actif A dans un produit B
- Particulaire : par le déploiement de particules A dans l'atmosphère de la zone de production pouvant contaminer un autre produit.

Ainsi, la contamination croisée peut concerner plusieurs types de composés :

- Principes actifs
- Excipients
- Articles de conditionnements

2. La trichotomie de la contamination croisée

On peut définir la contamination croisée comme une relation directe ou indirecte entre une source, un vecteur et un récepteur.²

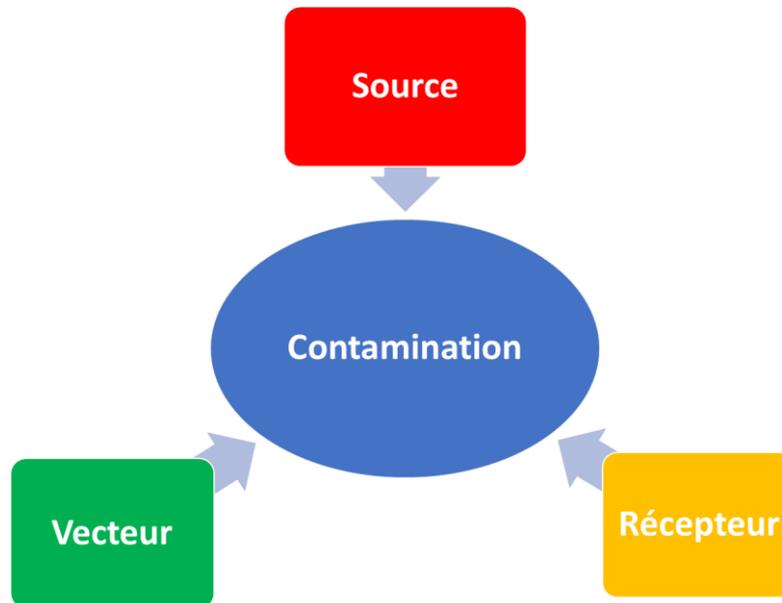


Figure 1 Triangle de la contamination

A) Les sources

Les sources sont les matières à l'origine de la contamination croisée. Ces matières sont utilisées sur le site de fabrication pour la production d'autres produits.

Les sources peuvent être de tous types :

- Principes actifs
- Excipients
- Composés intermédiaires
- Produits finis
- Composés mis en quarantaine
- Articles de conditionnements
- Composants du dossier de lot
- Échantillons
- Déchets

B) Les vecteurs

Les vecteurs sont à l'origine de la contamination, on peut en distinguer différents types :

- Le personnel
- L'air ambiant
- Les fluides
- Le matériel / les équipements

C) Les récepteurs

Les récepteurs sont les matières qui vont recevoir cette contamination croisée.

On peut distinguer plusieurs types de récepteurs :

- Les matières premières et excipients
- Les composés intermédiaires
- Le produit fini

III. Gestion du risque qualité selon l'ICH Q9

1. Le risque qualité

En premier lieu, il est nécessaire de définir les notions de risque et de gestion du risque.

Le risque est défini dans l'ICH Q9 : Gestion du risque qualité comme la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité. ⁶

L'ICH Q9 définit la gestion du risque qualité comme un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit.

L'objectif de cette gestion du risque qualité est de garantir un haut niveau de qualité du médicament pour le patient en donnant des moyens proactifs d'identification et de maîtrise des dommages potentiels pendant le développement et la fabrication.

Ce processus peut également permettre d'améliorer les prises de décision liées à des problèmes de qualité.

Enfin, cette gestion du risque qualité va permettre de donner aux autorités compétentes des garanties accrues sur la capacité d'une entreprise à traiter les risques potentiels, et ainsi peut avoir un impact sur l'étendue et le niveau de surveillance directe réalisé par les autorités compétentes.

Selon l'ICH Q9, il existe deux grands principes de la gestion du risque qualité :

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

2. Processus général de gestion du risque qualité

A) Généralités

Afin de réaliser les activités de gestion du risque qualité, il est nécessaire de mettre en place une équipe pluridisciplinaire, cette équipe sera composée d'experts dans les domaines concernés (qualité, ingénierie, opérations de production, affaires réglementaires, ...), ainsi que d'une personne compétente en matière de gestion du risque qualité, et d'une personne en charge de la décision.

Les personnes en charge de la décision doivent assumer la responsabilité de coordonner la gestion du risque qualité au travers des diverses fonctions et services de leur organisation et veiller à ce qu'un processus de gestion du risque qualité soit défini, déployé et examiné et que les ressources nécessaires soient disponibles

La gestion du risque qualité est composé de processus systématiques mis en place afin de coordonner, faciliter et améliorer le processus décisionnel fondé sur les connaissances scientifiques, en relation avec le risque.

Les différentes étapes utilisées afin de mettre en place et de planifier un processus de gestion du risque qualité peuvent comporter les éléments suivants :

- 1) Définir le problème et/ou la question relative au risque, y compris les hypothèses pertinentes identifiant le potentiel de risque ;
- 2) Réunir les informations contextuelles et/ou les données sur le danger potentiel, le dommage ou l'impact potentiel sur la santé humaine et animale, utile à l'évaluation du risque ;
- 3) Identifier un responsable et allouer les ressources nécessaires ;
- 4) Préciser le calendrier, les modèles de rapport et le niveau de prise de décision adapté au processus de gestion du risque potentiel.

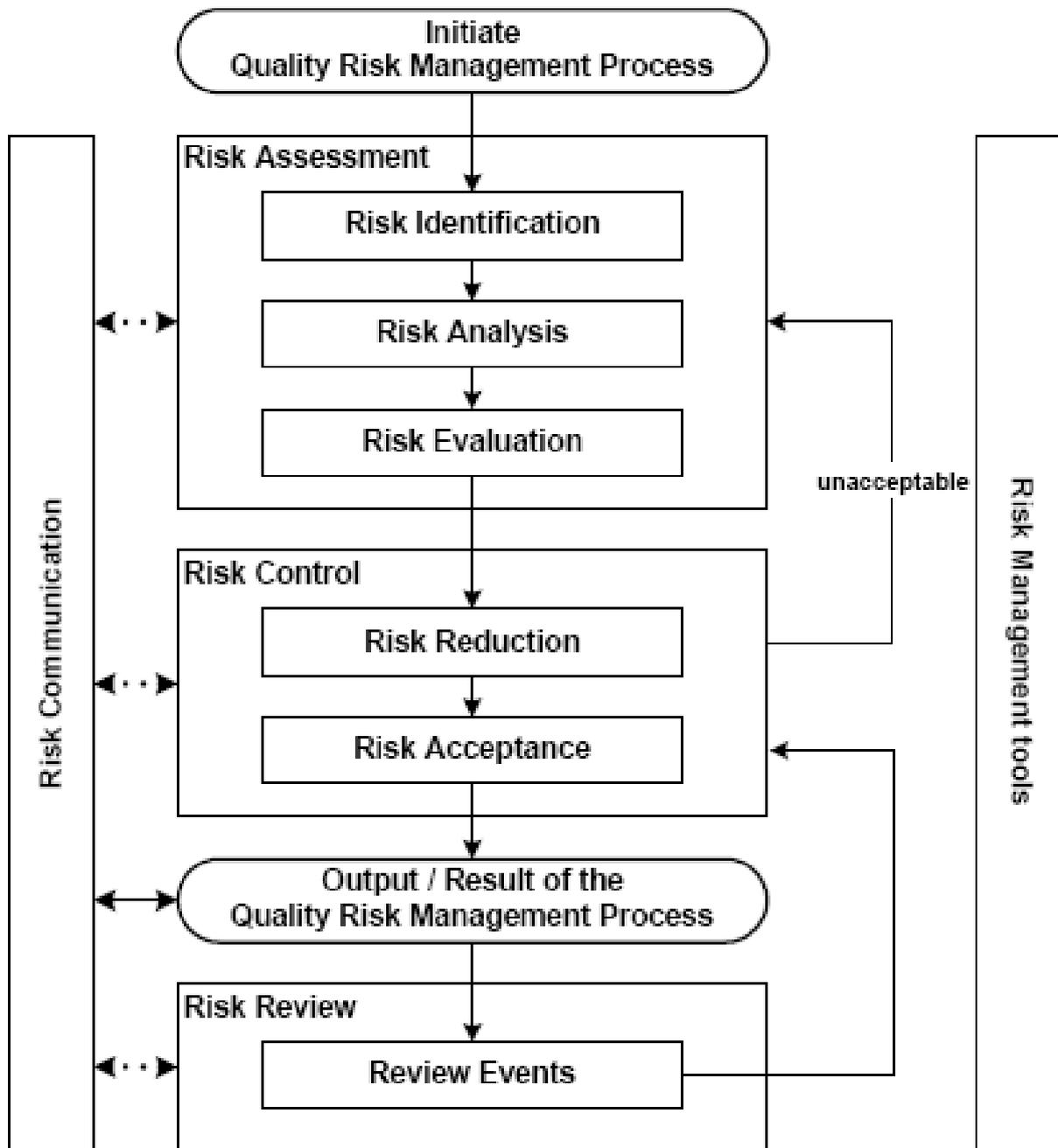


Figure 2 Procédé de gestion du risque qualité définie par l'ICH Q9 (BPF Partie III)

B) Appréciation du risque

L'appréciation ou évaluation du risque consiste en l'identification des dangers ainsi qu'en l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers.

Afin de réaliser cette évaluation, il sera nécessaire de réaliser une description très précise du problème ou de la question liée au risque.

Ainsi, une fois le problème bien défini, il sera plus aisé de définir un outil de gestion du risque potentiel approprié.

De plus il sera possible de définir les types d'informations nécessaires à la résolution du problème lié à ce risque qui seront plus facilement identifiables.

Trois questions fondamentales peuvent être posées afin de définir le risque et l'évaluer :

- Qu'est ce qui peut mal tourner ?
- Quelle est la probabilité que cela tourne mal ?
- Quelles sont les conséquences (gravité) ?

Il y a trois étapes successives à réaliser afin d'évaluer le risque :

a) L'identification du risque

L'identification du risque consiste en l'utilisation d'informations afin d'identifier les dangers se rapportant à la question liée au risque ou à la description du problème.

Il est possible d'utiliser différents types d'informations comme des données historiques, une analyse théorique, les opinions de personnes bien informées ou les préoccupations des parties prenantes

De plus, l'identification du risque potentiel aborde la question : Qu'est ce qui peut mal tourner ?

Il faudra également identifier les conséquences possibles de ce risque.

Cette étape d'identification est la base des étapes suivantes du processus de gestion du risque qualité.

b) L'analyse du risque

L'analyse de risque consiste en l'estimation du risque associé aux dangers identifiés.

C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité.

Dans le cadre de l'analyse de risque, on aborde les questions :

- Quelle est la probabilité que cela tourne mal ?
- Quelles sont les conséquences (gravité) ?

Différents outils sont utilisés afin de réaliser cette analyse de risque. Ces outils seront définis dans le chapitre 3 : Différents outils utilisés afin d'assurer la gestion du risque qualité ».

c) L'évaluation du risque

Lors de l'évaluation du risque, il s'agira de comparer le risque identifié et analysé à des critères de risque donnés.

Afin d'évaluer le risque, on prendra en compte des réponses obtenues aux 3 questions précédemment posées.

Afin d'évaluer efficacement le risque, il faudra s'assurer de la fiabilité des données. En effet, celle-ci est importante car elle détermine la qualité des résultats.

Ainsi il est nécessaire de déterminer les hypothèses et les incertitudes potentielles afin de renforcer la confiance dans les résultats de cette évaluation du risque et/ou d'identifier les limites de celle-ci.

On peut considérer ces incertitudes comme un manque de connaissances concernant un processus associé à sa variabilité qui peut être prévisible ou non.

Pour revenir à l'incertitude, celle-ci peut être due à un manque de connaissances en sciences pharmaceutiques, ou concernant ce processus, ou sur les sources de dommages et sur la probabilité de détection des problèmes.

On peut obtenir deux types de résultats lors d'une évaluation des risques. On aura soit une estimation quantitative du risque, soit une description qualitative d'une étendue du risque potentiel.

Lors d'une estimation quantitative du risque, une cotation est utilisée afin de définir le risque. L'objectif de cette estimation quantitative du risque est d'évaluer la probabilité de survenue d'un dommage lié à un contexte susceptible de générer un risque.

Pour la description qualitative d'une étendue du risque potentiel, il s'agira d'exprimer le risque potentiel avec l'aide d'adjectifs qualificatifs « Haut », « Moyen » ou « Bas ». Ces adjectifs seront définis le plus précisément possible.

C) Maîtrise du risque

La maîtrise du risque aura pour but de prendre la décision de :

- Réduire le risque
- Accepter le risque

Ainsi l'objectif de la maîtrise du risque est de diminuer le risque à un niveau acceptable.

Conformément aux principes de la gestion du risque qualité, les efforts mis en œuvre pour maîtriser le risque doivent être proportionnelle à l'importance de ce risque.

Afin de prendre cette décision, il est possible de se poser les questions suivantes :

- Le risque dépasse-t-il un niveau acceptable ?
- Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer les risques ?
- Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?
- La maîtrise des risques identifiés génère-t-elle de nouveaux risques ?

a) La réduction du risque

La réduction du risque est liée aux processus mis en place afin de réduire ou d'éviter un risque qualité lorsque celui-ci dépasse un seuil spécifié (acceptable) (cf figure 2)

Il est possible de mettre en place des mesures permettant de diminuer la gravité et la probabilité des dommages, ainsi que des processus qui améliorent la détectabilité des dangers et des risques qualitatifs.

Il faut toutefois suivre ces moyens mis en œuvre afin de réduire le risque car ceux-ci peuvent introduire de nouveaux risques dans le système ou accroître un risque existant.

Ainsi, il est parfois nécessaire de revoir l'évaluation du risque afin d'identifier et évaluer de nouveau les changements possibles en matière de risque suite à la mise en place d'un processus de diminution du risque. (cf figure 2)

b) L'acceptation du risque

La deuxième décision possible à cette étape de maîtrise du risque est l'acceptation de ce risque.

Cette acceptation peut être sous la forme d'une décision formelle d'accepter un risque résiduel, ou alors peut être une décision passive pour laquelle les risques résiduels ne sont pas précisés.

Pour certains problèmes, il n'est parfois pas possible d'éliminer complètement le risque. Dans ces cas, une stratégie adaptée de gestion du risque qualité peut être appliquée afin que le risque qualité soit réduit à un niveau acceptable. Ce niveau acceptable sera défini par de nombreux paramètres et doit être mis en place au cas par cas.

D) Revue du risque

Comme pour tout système de gestion de la qualité, un système de revue et de suivi des événements doit être mis en place.

Cette revue est réalisée afin de prendre en compte les nouvelles connaissances et l'expérience acquise depuis la réalisation de l'analyse de risque.

La fréquence de cette revue repose sur le niveau de risque, au plus le risque est élevé au plus la fréquence de revue sera importante.

E) Méthodologie de la gestion du risque

La gestion du risque qualité est basée sur une approche scientifique ainsi qu'une approche pratique.

La méthode utilisée doit être documentée, exhaustive et reproductible afin de réaliser les étapes du processus de gestion du risque qualité avec les connaissances actuelles pouvant être obtenues également par l'expérience en évaluant la probabilité de survenue d'une défaillance, la gravité de cette défaillance et la détectabilité de cette défaillance.

Il existe différents moyens permettant d'évaluer et de maîtriser le risque qualité.

Ceux-ci peuvent être :

- Formels : C'est-à-dire qu'ils vont suivre une méthodologie décrite dans des recommandations
- Informels : C'est-à-dire qu'ils vont suivre une méthodologie décrite dans une procédure interne au site ou au groupe

3. Différents outils utilisés afin d'assurer la gestion du risque qualité

A) Méthodes de base pour faciliter la gestion du risque

Il est essentiel pour mettre en place un système de gestion du risque qualité d'avoir une organisation structurée et minutieuse des informations et données existantes.

L'ensemble de ces activités d'organisation des informations et données vont permettre de faciliter la connaissance et la compréhension des processus, ce qui va aider considérablement à l'identification des risques lors du processus de gestion du risque qualité.

Voici une liste d'outils simples permettant de faciliter les activités de gestion du risque qualité :

- Organigrammes
- Diagramme de processus
- Diagramme de flux de matériel
- Diagramme de flux de personnel
- Check list
- Cartographie des processus
- Diagramme de cause à effet (Ishikawa)
- Arbre de décision

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

a) Généralités

L'Analyse des Modes de défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité permet d'évaluer les potentielles défaillances ainsi que leurs conséquences et l'impact éventuel sur le produit.⁷

Il existe différents types d'AMDEC :

- Produit
- Processus
- Client

Concernant la gestion du risque de contamination croisée, l'AMDEC Processus sera le seul type d'AMDEC utilisé.

Une fois que le type de défaillance est définie, des mesures de réduction du risque peuvent être utilisées afin de contenir, réduire, contrôler ou éliminer les défaillances potentielles.

Elle comporte également une investigation concernant le degré de sévérité des conséquences, leurs probabilités d'occurrence et leurs détectabilités. Cette investigation permettra d'identifier les emplacements où des actions préventives supplémentaires peuvent être mises en place afin de réduire les risques

L'analyse de risque AMDEC est basée sur la compréhension du produit et des processus. Ainsi, elles se basent méthodiquement sur la décomposition de l'analyse de processus complexes afin d'obtenir une analyse de plus petites étapes.

Ex : processus de conditionnement :

La ligne de conditionnement est une ligne complexe comprenant plusieurs équipements reliés l'un à l'autre à l'aide de convoyeurs.

La réalisation d'une analyse de risque de type AMDEC va permettre de découper ce processus en plusieurs étapes et d'analyser ces étapes distinctement, puis de relier les informations obtenues dans ces différentes analyses dans une seule analyse de risque.

Ce type d'analyse de risque est un outil complexe permettant de résumer :

- Les types de défaillances
- Les facteurs à l'origine de ces défaillances
- Les conséquences de ces défaillances

Elle permet d'identifier les éléments du processus ou opérations rendant le système vulnérable à un risque.

Les résultats de ce type d'analyse de risque peuvent être utilisés comme une base pour créer un processus, pour réaliser d'autres analyses de risque, ou permettre de nous guider afin de déployer des ressources (personnel, modification du processus) pour contrôler, réduire le risque voire l'éliminer.

b) Préparation

Avant de commencer la réalisation de cette analyse de risque, il est nécessaire de mettre en place une équipe pluridisciplinaire composée de :

- Un expert en réalisation d'analyse de risque qui sera garant de la méthode
- Un responsable de l'étude qui suivra l'analyse de risque du début à la fin
- Un expert Qualité qui apportera son expérience
- Un expert Production qui apportera son expérience
- Un expert Technique qui apportera son expérience

Il peut si nécessaire y avoir d'autres participants pouvant apporter leurs connaissances ou leurs expériences à la réalisation de cette analyse de risque.

Une fois cette équipe déterminée, il faut ensuite déterminer le type de démarche à utiliser lors de cette analyse de risque.

Il existe 4 démarches possible de réalisation d'AMDEC que l'on peut retrouver dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 Démarches AMDEC

Démarches	Contenu	Observation
A	AMDEC Complete	
B	AMDEC Partielle + Révision	L'AMDEC ne porte que sur les éléments nouveaux du processus. Pour les parties de processus reconduit (identiques à celle d'un processus déjà maîtrisé) l'AMDEC existante est révisée
C	AMDEC Révisée	L'AMDEC existante est revue et remise à jour pour ce projet.
D	AMDEC non nécessaire	

Le choix de cette démarche sera réalisé en fonction du processus et de la criticité de celui-ci :

Tableau 2 Criticité de processus

Criticité	Concerne :
Critique	Tout produit soumis à sécurité Risque de détérioration d'un organe vital Coûts de réparation très élevés Problèmes importants déjà rencontrés en usine
Majeur	Toute pièce soumise à réglementation Coûts de réparation élevés Pièce d'aspect
Faible	Produit n'entraînant pas de panne Pièce non visible Remplacement non coûteux

Tableau 3 Démarches à utiliser en fonction du processus et de sa criticité

Processus	Critique	Majeur	Faible
Nouveau processus	A	A	A
Processus similaire	A ou B	A ou B	A ou B
Processus reconduit avec modification	B	B ou C	B ou C
Processus reconduit entièrement	C ou D	C ou D	D

Ainsi, suivre les tableaux 2 « Criticité de processus » et 3 « Démarches à utiliser en fonction du processus et de sa criticité » va nous permettre de savoir quelle démarche utiliser.

Lorsque le processus est nouveau, il faut réaliser une analyse de risque de type AMDEC complète.

Dans le cas où le processus est similaire, il faut soit réaliser une analyse complète, soit une analyse partielle à laquelle sera ajouté une révision de l'analyse de risque originale.

Quand le processus est reconduit avec du nouvel outillage, il faut réaliser une analyse de risque partielle et réaliser une révision de l'analyse de risque originale s'il s'agit d'un processus critique. Pour les autres processus, il est possible de réaliser une simple révision de l'analyse de risque originale.

Enfin s'il s'agit d'un processus reconduit, il s'agira de réaliser soit une révision de l'analyse de risque originale, soit de ne pas réaliser de nouvelle analyse de risque.

c) Réalisation

Afin de réaliser l'analyse de risque, il sera nécessaire pour chaque étape du processus de réaliser 3 notations :

- La gravité : G

Les critères de gravité sont définis selon le sujet de l'analyse de risque sous la forme d'un score.

Tableau 4 Critères de gravité AMDEC (Procédures GSK)

Niveau	Définition
X	Arrêt de production inférieur à 10 minutes Intervention seulement du conducteur de la machine
X	Arrêt de production compris en 10 et 30 minutes Intervention de la maintenance
X	Arrêt de production compris entre 30 minutes et 2 heures Remplacement du matériel défectueux par la maintenance
X	Arrêt de production supérieur à 2 heures ou intervention du constructeur sur la machine
X	Problèmes potentiels de sécurité pour le personnel de production

- L'occurrence : O

L'occurrence correspond à la fréquence d'apparition de la défaillance, cette fréquence sera aussi définie sous la forme d'un score.

Tableau 5 Critères d'occurrence AMDEC (Procédures GSK)

Niveau	Définition
X	Moins d'une fois par an
X	1 à 2 fois par an
X	Quelques fois par mois
X	Quelques fois par semaine
X	Quelques fois par jour

- La détectabilité : D

La détectabilité correspond à la probabilité de détection, et sera aussi définie par un score.

Tableau 6 Critères de détectabilité AMDEC (Procédures GSK)

Niveau	Définition
X	Détection certaine (Contrôle à 100%)
X	Détection probable (Contrôle par échantillonnage suivant normes)
X	Détection incertaine (Difficilement décelable)
X	Détection impossible (Absence de contrôle)

L'ensemble des critères et des niveaux seront définis grâce :

- Au référentiel de cotation de l'entreprise
- A l'expérience des membres de l'équipe pluridisciplinaire

A partir des scores de gravité, d'occurrence et de détectabilité, nous pourrons ensuite obtenir la criticité C selon cette formule :

$$C = G \times O \times D$$

Cette criticité correspond donc à la multiplication des trois autres critères. Elle a pour objectif d'évaluer les différentes étapes du processus afin de pouvoir les classer en fonction de leur criticité.

Durant la phase de préparation, il sera nécessaire de définir une valeur limite de criticité au-dessus de laquelle tout risque de défaillance nécessite la mise en place d'actions correctives.

Cette valeur limite est établie en fonction de :

- Un référentiel de cotation de l'entreprise
- L'expérience des membres de l'équipe pluridisciplinaire
- Le niveau de qualité souhaité (plus le niveau de qualité attendu est élevé, plus la valeur limite sera basse)

Tableau 7 Valeurs limites lors d'une AMDEC (Procédures GSK)

Plage de score	Définition
X-X	Zone acceptable. Absence de nécessité de mise en place d'action
X-X	Zone mediane : Plan d'action à mettre en place
X-X	Zone élevée : Plan d'action à mettre en place de façon prioritaire

Il y a deux manières de définir ces valeurs limites ou plage de score :

- Par méthodes statistiques, en calculant cette valeur à l'aide des critères de gravité, occurrence et détectabilité
- Par méthode argumentative, on va définir qu'il y a un risque à partir d'un certain seuil de gravité, occurrence ou détectabilité. Cette méthode dépend entièrement du sujet.

Suite à cette phase de cotation des risques, l'objectif sera de déterminer des actions correctives pour les étapes où le score de criticité a dépassé la valeur limite, ainsi que leurs délais de mise en œuvre et la personne en charge de ces actions.

Ensuite, il faut réaliser une nouvelle cotation des scores de gravité, occurrence et détectabilité en prenant en compte les actions correctives mise en place pour réduire, contrôler ou éradiquer le risque.

On obtiendra $C' = G' \times O' \times D'$

L'objectif est d'obtenir un score de criticité C' inférieur à la valeur limite de criticité déterminée lors de la première étape de cotation du risque.

Un exemple de protocole de réalisation d'une analyse de risque de type AMDEC est disponible en Annexe.

d) Synthèse des résultats

Les résultats seront intégrés dans un tableau afin de synthétiser les résultats de l'ensemble des étapes du processus.

Un exemple de ce tableau est disponible en Annexe 02

e) AMDEC et contamination croisée

L'analyse de risque AMDEC peut être utilisée afin d'évaluer le risque de contamination croisée lors de la conception d'un processus, ou lors de la modification d'un processus. Ce procédé est lourd et prend du temps, il ne peut donc être utilisé en routine pour évaluer un risque de contamination croisée.

Il est cependant possible de réaliser une AMDEC Partielle associé à une révision afin d'alléger le procédé.

C) Analyse de risque par score

a) Généralités

L'analyse de risque par score a pour objectif de comprendre les généralités liées à la gestion du risque pour tous types de besoin.

Elle permet d'identifier, évaluer et contrôler les risques qualités potentiels introduits par un changement potentiel.

Ce type d'analyse de risque se base principalement sur l'évaluation des risques et leur hiérarchisation selon un niveau de criticité.

Ce niveau de criticité est calculé par la multiplication d'un critère de gravité par un critère d'occurrence.

Cette analyse de risque est plus simple à mettre en place car moins complexe qu'une AMDEC, et permet de définir de manière simple un risque, ainsi que les actions à mettre en place afin de le mitiger.

b) Réalisation

Afin de réaliser ce type d'analyse de risque, il faut premièrement mettre en place une équipe pluridisciplinaire composée de :

- Un expert en analyse de risque
- Un expert qualité
- Un expert production
- Un expert du processus

Ensuite, il s'agira de définir le changement apporté au processus, puis d'évaluer le risque avant changement et suite au changement.

Pour cela, il faut identifier les différents risques liés au changement puis évaluer les critères de gravité et d'occurrence des différents risques observés.

Les niveaux de ces critères et leur niveau sera déterminé par l'équipe pluridisciplinaire.

Tableau 8 Gravité lors de l'analyse de risque par Score (Procédures GSK)

Niveau	Définition
X	Absence d'impact
X	A définir lors des réunions d'évaluation
X	A définir lors des réunions d'évaluation
X	A définir lors des réunions d'évaluation
X	A définir lors des réunions d'évaluation

Tableau 9 Occurrence lors de l'analyse de risque par Score (Procédures GSK)

Niveau	Définition
X	Moins d'une fois par an (Rare)
X	1 à 2 fois par an (Improbable)
X	Quelques fois par mois (Possible)
X	Quelques fois par semaine (Potentiel)
X	Quelques fois par jour (Presque certain)

Enfin, il faut déterminer le score de criticité par la formule :

$$C = G \times O$$

Une fois l'ensemble des risques évalués, l'objectif sera de comparer la criticité obtenue à une valeur limite de criticité qui sera calculée par l'équipe pluridisciplinaire à l'aide des critères de gravité (C) et d'occurrence (O) déterminés précédemment.

Cette valeur limite ou plage de score va nous permettre de définir s'il sera nécessaire ou non de réaliser des actions afin de réduire, contrôler ou éliminer le risque. Elle est définie de la même manière que la plage de score utilisé lors de l'analyse de risque de type AMDEC.

Tableau 10 Valeurs limites lors d'une analyse de risque par Scoring (Procédures GSK)

Plage de score	Définition
X-X	Zone Acceptable. Absence de nécessité de mise en place d'action
X-X	Zone mediane : Plan d'action à mettre en place
X-X	Zone élevée : Plan d'action à mettre en place de façon prioritaire

Ainsi, l'objectif final est de contrôler l'efficacité des actions mises en place afin de réduire ou contrôler ou éliminer le risque, et si nécessaire, définir de nouvelles actions afin de réduire ce risque.

L'ensemble des résultats sera reconduit dans un tableau permettant de hiérarchiser l'ensemble des risques.

Un exemple de protocole d'analyse de risque par score est présenté en Annexe 03, ainsi que le tableau de résultats en Annexe 04.

c) Analyse de risque par score et contamination croisée

Cette analyse de risque est plus simple à mettre en place qu'une analyse de risque AMDEC lors des activités de routine car elle permet d'évaluer un risque. Ensuite elle permet d'effectuer les actions puis enfin d'évaluer l'efficacité de ces actions :

Ce type d'analyse de risque est utilisé notamment dans le cadre de la réduction du risque de défaillance lors du vide de ligne, ou concernant la réduction du risque de contamination croisée sur une ligne de conditionnement.

D) Analyses de risque informelles

a) Généralités

Toutes les situations de risque ne nécessitent pas l'utilisation de méthodes rigoureuses et formelles.

Parfois, les méthodes d'analyse de risque ne sont pas appropriées car elles nécessitent beaucoup d'efforts et de ressources qui ne sont pas nécessaires, et peuvent être utilisés dans d'autres situations plus critiques.⁹

Ainsi, il est possible d'utiliser des méthodes et outils informels qui ne sont pas décrits dans la littérature, des lignes directrices ou des standards.

Par exemple, ces méthodes peuvent être utilisées en tant que précurseur d'une étape du processus de gestion du risque qualité pour laquelle les méthodes formelles et rigoureuses peuvent être utilisées.

Le terme informel dans ce contexte ne signifie pas que la documentation n'est pas requise. Au contraire, lorsque ces méthodes informelles sont utilisées, les requis documentaires sont très importants car l'approche choisie doit être décrite et expliquée, et les résultats doivent être documentés.

Prenons un cas très simple, l'identification du risque peut être réalisé simplement en répondant à la question « Y a-t-il présence d'un risque ? » ou « Que se passerait 'il si... ? ».

Après cette simple identification du risque : il est possible de réaliser une analyse du risque et une évaluation informelle du risque. Pour ces étapes, on obtiendra un critère simple de type « faible », « moyen », « élevé » ou « mineur », « majeur » et « critique ».

Il est aussi possible de quantifier le risque en utilisant par exemple une échelle de 1 à 3, avec par exemple 1 pour « faible » et 3 pour un risque « élevé ».

La documentation doit inclure :

- Une description du problème/risque
- Une description des conditions de travail
- Une description de l'objectif
- La décision basée sur le risque et les justifications
- Une recommandation de décision

Les méthodes et outils informels peuvent aussi être utilisés afin d'identifier les équipements, machines, systèmes, salles qui peuvent influencer la qualité du produit, ainsi que l'impact de cette influence et si une qualification est requise ou non.

Les guides de « International Society for Pharmaceutical Engineering » font la description de ce système et donnent un exemple :

Le guide décrit l'utilisation d'une analyse d'impact lors de la réalisation de l'identification du risque afin de distinguer les équipements n'ayant pas d'impact sur le produit, ceux ayant un impact indirect et ceux ayant un impact direct sur le produit. En effet, cette distinction va permettre

d'identifier les équipements devant subir obligatoirement une qualification parce qu'ils ont un impact direct sur le produit. Pour les équipements ayant un impact indirect sur le produit, le choix de réaliser une qualification se fait au cas par cas.

b) Analyse de risque informelle et contamination croisée

Ce type d'analyse de risque n'est pas utilisé directement afin de réduire le risque de contamination croisée, mais peut être utilisé dans des activités directement liées à celle-ci.

Ex : détermination des points de prélèvement lors de la qualification de zones à atmosphères contrôlées.

E) Arbre des défaillances

a) Généralités

L'arbre des défaillances est une méthode déductive d'analyse de cause à effet.⁹

Cette méthode a pour objectif d'analyser un événement indésirable, ou déviation, ainsi que les facteurs ayant causé cet événement en termes de probabilité.

Cette méthode est décrite dans la DIN 25424 : « Fault tree analyses » édité par l'institut Allemand de normalisation.

Cette méthode considère un événement indésirable comme une situation de risque. Les facteurs ayant entraînés cet événement sont identifiés, la combinaison de certains facteurs est vérifié et leur implication sera déterminée et placée sous la forme de chemins critiques sur un arbre de défaillance (figure 3).

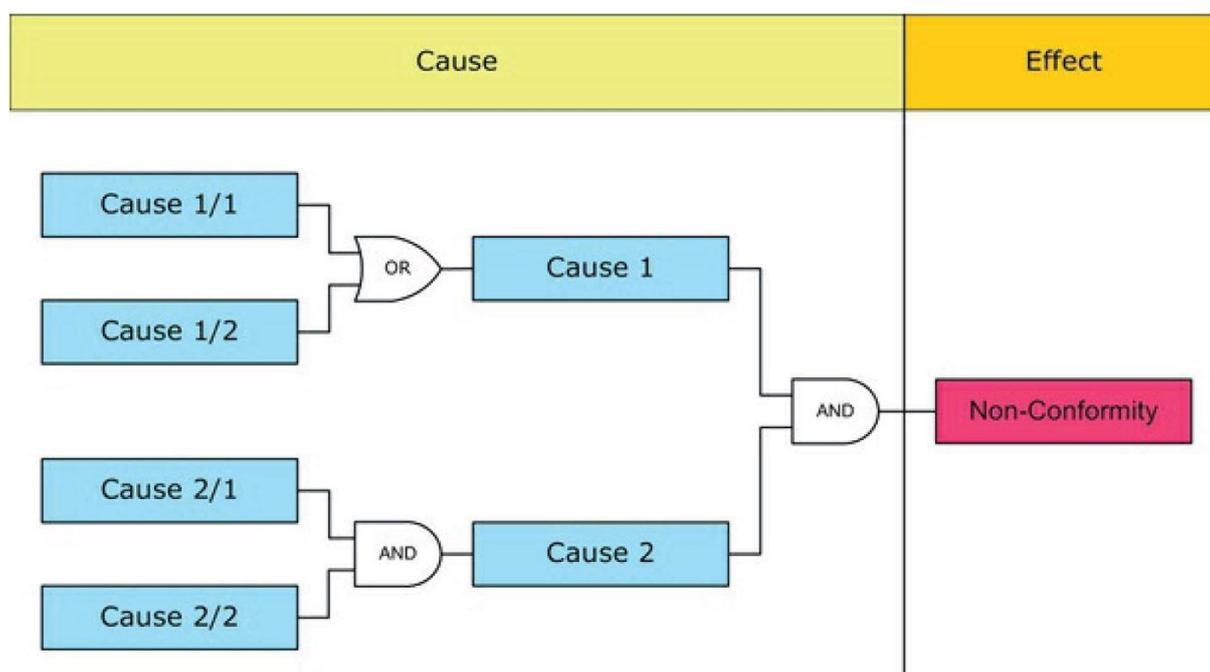


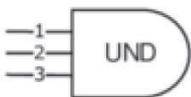
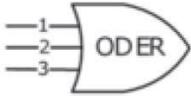
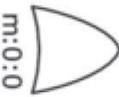
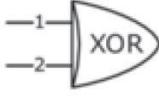
Figure 3 Arbre des défaillances (Mayer M, Methods and tools of quality risk management, Maas&Peither GMP Publishing, Décembre 2018)

L'arbre des défaillances sera analysé de manière déductive en commençant par la déviation dans le but de créer et évaluer un modèle réaliste allant de l'évènement indésirable jusqu'aux facteurs déterminés à chaque niveau.

Ainsi, cette méthode va permettre de déterminer les causes immédiates de la déviation à chaque niveau et, si nécessaire, de lier ces causes.

On essaye ensuite de trouver les causes pour chaque cause identifiée de la déviation jusqu'à ce que toutes les possibilités aient été exploitées.

Tableau 11 Symboles utilisés fréquemment dans les portes d'un arbre des défaillances Mayer M, *Methods and tools of quality risk management*, Maas&Peither GMP Publishing, Décembre 2018

	AND-Gate - the failure effect occurs only when all failure conditions are given, the failure conditions are independent from each other
	OR-Gate - the failure effect occurs if only one of all possible failure conditions is given
	THRESHOLD - or WEIGHTED OR-Gate - the failure effect occurs when from a number of failure conditions a certain number is given (accumulative effect).
	EXCLUSIVE OR-Gate - the failure effect occurs only when the exact failure condition is given.
The gates should be fitted with the required number of input sources as required. Gates and input route should be identified according to a predefined syntax for traceability.	

Dans cet arbre des défaillances, les relations de cause à effet sont représentées en utilisant des symboles standardisés en accord avec l'algèbre de Boole, qui consiste en une approche algébrique par la logique. (Figure 3)

Les portes et les entrées de l'arbre doivent être identifiées en utilisant des termes prédéfinis afin de faciliter la traçabilité et la compréhension

b) Réalisation

En suivant la norme DIN 25424, afin de réaliser un arbre des défaillances, il faut suivre ces différentes étapes :

Etape 1 :

- Réalisation d'une analyse du système

Etape 2 :

- Identification des défaillances et des causes et conséquences de ces défaillances

Etape 3 :

- Vérification de la fiabilité des facteurs
- Estimation de la probabilité d'échec, du taux d'échec, de la disponibilité de la machine, réalisation de tests, réalisation d'actes de maintenance, temps de réparation, temps requis pour effectuer un changement, etc
- Détermination de l'intervalle de temps à examiner
- Détermination des opérations de production en cours, campagnes de production, du temps d'utilisation d'un système ou composant avant qu'il doive être remplacé par maintenance préventive

Etape 4 :

- Création de l'arbre des défaillances
- Identification des différentes causes potentielles de la déviation
- Causes et circonstances techniques de la déviation
- Causes et circonstances humaines de la déviation
- Causes et circonstances externes de la déviation
- Autres causes et circonstances de la déviation
- Evaluation des résultats

c) Arbre de défaillance et contamination croisée

L'arbre des défaillances est un outil qui va permettre de déterminer les défaillances potentielles pouvant être à l'origine d'une contamination croisée.

Ex : défaillance d'un convoyeur entraînant le blocage d'une seringue avec un risque que cette seringue se retrouve dans le lot suivant.

IV. Gestion de la contamination croisée

1. Contamination croisée et Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

A partir du processus de gestion du risque qualité, les Bonnes Pratiques de Fabrication recommandent dans le chapitre 5 « Production » la mise en place de mesures techniques et organisationnelles permettant de contrôler les risques de contamination croisées.

En termes de mesures techniques, les Bonnes Pratiques de Fabrication recommandent :

- Installation de fabrication dédiée (locaux et équipements) ;
- Zones de production confinées équipées de leur propre matériel de fabrication et de leur propre système de traitement d'air (CTA). Il peut également s'avérer nécessaire de séparer certaines utilités de celles utilisées dans d'autres zones ;
- Conception des procédés de fabrication, des locaux et des équipements de nature à minimiser les risques de contamination croisée au cours des phases de fabrication, maintenance et nettoyage ;
- Utilisation de « systèmes clos » pour la fabrication et le transfert matériel/produit entre équipements ;

- Recours à des systèmes de barrières physiques, notamment des isolateurs, en tant que mesures de confinement ;
- Elimination contrôlée des poussières à proximité de la source de contamination, par exemple via une extraction localisée ;
- Equipement dédié, pièces en contact avec les produits dédiés ou éléments difficiles à nettoyer (par exemple, les filtres) dédiés et outils de maintenance dédiés
- Utilisation de technologies à usage unique ;
- Utilisation d'équipements conçus pour leur facilité de nettoyage ;
- Utilisation appropriée de sas et de cascades de pression afin de confiner toute contamination potentielle aéroportée dans une zone donnée ;
- Minimisation du risque de contamination causée par recirculation ou entrée d'air non traité ou insuffisamment traité ;
- Utilisation de systèmes automatiques de nettoyage en place, dont l'efficacité a été démontrée ;
- Pour les zones communes de lavage, séparation des zones de lavage, de séchage et de stockage des équipements.

En termes de mesures organisationnelles, les Bonnes Pratiques de Fabrication recommandent :

- Installation de fabrication ou zone de production confinée dédiée par campagne (affectation liée à une séparation dans le temps), suivie d'un procédé de nettoyage dont l'efficacité est démontrée ;
- Port de vêtements de protection spécifiques au sein des zones de fabrication des produits présentant un risque élevé de contamination croisée ;
- Pour les produits réputés à risque plus élevé, la vérification du nettoyage après chaque campagne de produit doit être considérée comme un outil de détection permettant de justifier l'efficacité de l'approche de gestion du risque qualité ;
- Selon le risque de contamination, vérification du nettoyage des surfaces sans contact produit et contrôle de l'air au sein de la zone de fabrication et/ou des zones contiguës, afin de démontrer l'efficacité des mesures de contrôle adoptées contre la contamination aéroportée ou la contamination par transfert mécanique ;
- Mesures spécifiques relatives à la manipulation des déchets, de l'eau de rinçage contaminée et des vêtements souillés ;
- Enregistrement des déversements, des accidents ou des écarts aux procédures ;
- Conception des procédés de nettoyage des locaux et des équipements, de sorte que ces derniers ne représentent pas des risques de contamination croisée ;
- Tenue d'enregistrements détaillés des procédés de nettoyage afin de s'assurer que le nettoyage a bien été effectué conformément aux procédures approuvées, et

utilisation d'étiquettes de statut du nettoyage sur les équipements et les zones de fabrication ;

- Utilisation de zones communes de lavage lors de chaque campagne ;
- Surveillance du comportement au travail, afin de s'assurer de l'efficacité des formations et du respect des procédures applicables.

2. Moyens mis en place pour la maîtrise du risque de contamination croisée

Chaque type de contamination croisée peut être maîtrisée par des moyens qui leur sont propre. L'ensemble de ces moyens de gestion de la contamination croisée sera défini grâce à la technique des 5 M d'Ishikawa.

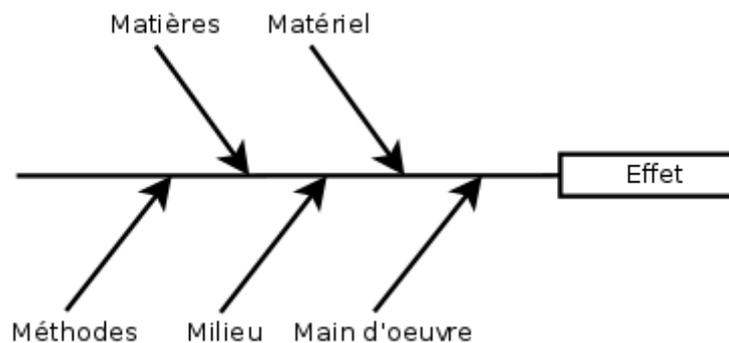


Figure 4 Diagramme des 5M d'Ishikawa

A) Matières

Cette partie concernera l'ensemble des moyens à mettre en place afin de maîtriser le risque de contamination croisée concernant les matières.

a) Réception des matières premières

Concernant la réception des matières premières il sera nécessaire de contrôler la conformité du bon de fourniture par rapport à la commande à chaque livraison.

Il faudra également s'assurer que les récipients sont nettoyés si nécessaire et étiquetés conformément aux instructions.

Ici, on s'assure par le contrôle du bon de fourniture de la réception des bonnes matières, et qu'il n'y a pas eu d'autres produits dans la commande, afin d'éviter de stocker de mauvais produits avec ceux commandés. Ainsi on évite un risque de contamination croisée par mix-up.

De plus, l'étiquetage des matières va permettre d'éviter les confusions lors de l'utilisation en production.

Lors de la réception, il faut aussi détecter, noter et signaler au service de contrôle qualité les récipients réceptionnés endommagés, ou les incidents pouvant avoir un impact sur la qualité du produit.

A chaque livraison de matière première, il faut également s'assurer de l'intégrité des emballages ou des récipients, ainsi que toute fermeture inviolable.

Par ce contrôle de l'intégrité des contenants, on va s'assurer que les contenants n'ont pas été pas été ouverts, ou arrachés afin d'éviter le risque d'acte de malveillance.

Les vérifications de réception de chaque livraison doivent être documentées.

L'ensemble des produits réceptionnés (matières premières, produits intermédiaires, produits en vrac) doivent être mis en quarantaine physique ou administrative après leur réception en attendant que ces matières soient libérées et puissent être utilisées en production.

Pour ce point, on va s'assurer en mettant en quarantaine les produits réceptionnés qu'ils ne seront pas utilisés avant la réalisation de l'ensemble des contrôles, et notamment du contrôle d'identification lors de la réception qui permet d'éviter une éventuelle contamination croisée chez le fournisseur.

b) Identification des matières

Il s'agira ici d'identifier l'ensemble des matières utilisées lors de la production ainsi que les déchets afin d'éviter les erreurs.

Pour cela, il est recommandé d'étiqueter les différentes matières, composés intermédiaires, cuves, articles de conditionnement, échantillons afin d'éviter la confusion. On retrouvera sur cet étiquetage le nom du produit ainsi que sa date de péremption. Il est possible d'ajouter à cet étiquetage un code couleur afin de faciliter la reconnaissance des matières (ex : un article de conditionnement vert pour un produit, rouge pour un autre produit).

Il est nécessaire d'étiqueter également les conduites de fluides, les déchets afin d'éviter les confusions.

Il est nécessaire que les étiquettes portent les informations suivantes :

- Le nom utilisé dans l'établissement pour le produit et, le cas échéant, le code interne ;
- Un numéro de lot attribué lors de la réception ;
- Le statut du contenu (par exemple en quarantaine, en cours d'analyse, accepté, refusé) ;
- Le cas échéant, la date de péremption ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose.

Lors de l'utilisation de systèmes de stockage guidés par un système informatique (SAP par exemple), il n'est pas nécessaire d'indiquer l'ensemble de ces informations sur l'étiquette. Elles pourront être obtenus en scannant un code barre présent sur l'étiquette par exemple.

On doit également créer des lots afin d'assurer le suivi et la traçabilité de l'ensemble des matières premières utilisées lors du processus de fabrication (matières premières, composés intermédiaires, produits finis).

Un numéro de lot sera attribué à chaque matière et il permettra de l'identifier.

Le lot sera créé à la réception de la matière première et la suivra sur l'ensemble de son parcours.

Un numéro de lot sera créé également pour les composés intermédiaires et les produits finis par le site de production afin de réaliser le suivi des composés.

Un système de codification peut être mis en place pour les lots de composés intermédiaires et peut être agrémenté à chaque étape de fabrication jusqu'à l'obtention du produit fini.

Ex : ARTFA059 (Formulation) -> ARTFA059 A (Filling) – ARTFA059 AA (Packaging)

Un système d'identification des documents doit être également mis en place afin d'éviter une éventuelle confusion. Il s'agira de mettre en place une codification des documents afin de s'assurer que ceux utilisés sont corrects. On peut prendre pour exemple l'ensemble des documents pouvant être alloués au dossier de lot (ex : Certificats d'analyses, contrôles environnementaux).

Il est également possible de mettre en place un système de contrôle des matières grâce à l'outil informatique. Ces matières se verront allouer un code barre, ou un code data matrix qui permettra de vérifier que le composé utilisé est le bon.

Ce système pourra être utilisé tout au long de la ligne de production, par une vérification des matières par le personnel voire même de manière automatique au sein des équipements afin de s'assurer que la bonne matière est utilisée à la bonne étape de fabrication.

c) Contrôle des matières premières

L'ensemble des matières premières doit être contrôlé à réception afin de s'assurer que les matières reçues sont les bonnes.

Ces matières doivent être libérées afin d'être utilisées lors d'une production, c'est-à-dire que leur conformité doit être contrôlée lors de leur réception sur le site.

L'ensemble des contrôles à réaliser est défini dans les spécifications présentes dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Il faudra réaliser au minimum un contrôle d'identification dans le cas où tout ou une partie des contrôles sont réalisés par le fournisseur. Ces contrôles vont permettre de s'assurer qu'il n'y a pas eu de mix-up chez le fournisseur et donc que le produit réceptionné est le bon.

Il est également possible d'utiliser les résultats des analyses réalisées par le fabricant autorisé de matières premières, mais selon les BPF « le client doit au minimum procéder à un test d'identification de chaque lot ». En termes de contamination croisée, ce test va permettre de s'assurer qu'il n'y a pas eu de mix-up chez le fabricant de matière première.

Dans le cas où ces contrôles sont sous-traités au fabricant, cette sous-traitance doit être documentée et justifiée. De plus, selon le chapitre 5 « Production » des BPF, quelques exigences doivent être suivies :

1) Il sera nécessaire de porter une attention particulière à la maîtrise de la distribution (transport, vente en gros, stockage et livraison). L'objectif est de s'assurer de la conservation des caractéristiques qualité des matières premières et de s'assurer que les résultats de contrôles demeurent applicables à la matière livrée.

2) Le site fabricant de médicament devra procéder à des audits, personnellement ou par le biais de tiers, à des intervalles appropriés en fonction des risques sur le(s) site(s) du fabricant de matières premières, et effectuer des contrôles (y compris l'échantillonnage) sur les matières premières afin de s'assurer de leur conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication ainsi qu'aux

spécifications et aux méthodes de contrôles définies dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

3) Une personne désignée qualifiée et expérimentée doit signer le certificat d'analyse fourni par le fabricant/fournisseur de matières premières. La signature va permettre de garantir que chaque lot a été contrôlé conformément aux spécifications approuvées du produit, à moins que cette garantie ne soit fournie séparément.

4) Avant de pouvoir faire sous-traiter les analyses au fournisseur de matière première, le fabricant de médicament doit avoir bénéficié d'une expérience appropriée avec le fournisseur de matière première. Le fabricant de médicament devra évaluer les lots précédemment reçus et avoir un historique de conformité avant de pouvoir réduire les contrôles réalisés en interne sur son site. Tous changements significatifs apportés aux procédés de fabrication ou de contrôle des matières premières doivent être identifiés.

5) Une analyse complète du produit doit être réalisée par le fabricant de médicament à des intervalles appropriés en fonction des risques. Les résultats obtenus seront comparés avec le certificat d'analyse du fabricant ou fournisseur de matières, afin d'en vérifier la fiabilité. Si un écart est observé, une investigation doit être réalisée et les mesures nécessaires doivent être prises. L'ensemble des contrôles ne seront plus sous traités tant que des mesures n'auront pas été prises.

Il faut également noter que ces matières devront être délivrées uniquement par des personnes désignées à cette tâche ainsi qu'en suivant une procédure définie, afin de garantir que les matières premières prévues sont bien pesées ou mesurées avec précision dans des récipients propres et correctement étiquetés.

De plus, il sera nécessaire de réaliser un contrôle de l'intégrité des contenants. Ce contrôle va permettre de s'assurer qu'il n'y a pas eu de contamination des contenants, mais également de vérifier qu'il n'y ait pas eu d'acte de malveillance.

d) Recommandations particulières concernant les articles de conditionnement

Les Bonnes Pratiques de Fabrication donnent plusieurs recommandations concernant les articles de conditionnement dans le chapitre 5 « Production ».

Elles indiquent qu'il faut surveiller particulièrement les articles de conditionnement imprimés. En effet, ils doivent être stockés dans des zones surveillées avec un accès contrôlé. Ces articles vont pouvoir être sortis du magasin uniquement par le personnel autorisé, en suivant une procédure détaillée et agréée.

Les articles de conditionnement imprimés en vrac ainsi que les étiquettes volantes doivent être stockés dans des boîtes individuelles fermées afin qu'elles ne soient pas substituées avec d'autres étiquettes.

Il est d'ailleurs recommandé d'utiliser des étiquettes en rouleaux plutôt que des étiquettes prédécoupées. L'utilisation d'un rouleau va réduire le risque de substitution, car l'ensemble des étiquettes vont se trouver sur un même rouleau et non sur des plaquettes séparées.

Il sera nécessaire à la fin des opérations de conditionnement de s'assurer qu'il n'y a pas de différence entre la quantité de produit vrac amené en zone de conditionnement, le nombre d'articles de conditionnement imprimés lors des opérations de conditionnement, et le nombre final d'unités produites. S'il y a une différence, celle-ci doit être vérifiée, et justifiée avant la libération du lot.

Enfin, une fois les opérations terminées, il est également nécessaire de détruire tout article non utilisé portant le numéro de lot. Cette destruction va avoir pour objectif de supprimer le risque de contamination croisée dans la zone de conditionnement après réalisation de celui-ci. Cette destruction doit être enregistrée, et le nombre d'articles détruits doit être également comparé avec le nombre d'articles restant afin de s'assurer qu'ils ont bien tous été détruits.

B) Main d'œuvre

Cette partie va vous informer de l'ensemble des moyens à mettre en place afin de maîtriser le risque de contamination croisée concernant le personnel travaillant sur un site de fabrication, que ce soit au sein du magasin, des laboratoires ou des zones de production.

a) Formation

Premièrement, il est nécessaire que le personnel soit formé à la contamination. Cela passe par la mise en place d'un système de formation ainsi que par une sensibilisation à cette contamination.

Ces formations doivent permettre au personnel de comprendre et d'appliquer les règles mises en place afin de contrôler la contamination croisée. Ces formations doivent être adaptées au poste qu'occupe la personne.

L'ensemble de ces formations va permettre d'éviter que lors de l'activité, le personnel par une mauvaise pratique engendre une contamination croisée.

Il faudra s'assurer que le personnel reste formé dans le temps : les formations doivent être tracées et suivies par les responsables.

Ainsi, dans le chapitre 2 des Bonnes Pratiques de Fabrication Françaises, on retrouve plusieurs recommandations sur la formation du personnel. Ces recommandations concernent le personnel amené à travailler sur l'ensemble du cycle de fabrication du médicament.

Il sera nécessaire pour le fabricant de nommer des postes clés comme le responsable de production, du contrôle qualité et si nécessaire de l'assurance qualité. Ces responsables ont la charge de s'assurer de la formation de leur personnel.

Le fabricant devra également s'assurer de la formation de l'ensemble du personnel amené à entrer dans les zones de production, de stockage, ainsi que dans les laboratoires de contrôles. Ces formations ne concernent pas que le personnel opérationnel de la zone de fabrication, elles concernent également le personnel technique, le personnel d'entretien et de nettoyage, ainsi que l'ensemble des personnes pouvant avoir un impact sur la qualité des produits.

Le personnel, en plus de recevoir une formation de base sur la théorie et la pratique du système de gestion de la qualité et des bonnes pratiques de fabrication, doit également recevoir une formation aux tâches qui lui sont attribuées. Une formation continue doit être réalisée et évaluée périodiquement. Ainsi, le personnel est considéré comme formé à une tâche durant une période définie par les responsables, et doit se reformer périodiquement à la réalisation de ces tâches.

L'ensemble des programmes de formations doit être disponible et approuvé par le responsable du service concerné afin de s'assurer que l'ensemble des formations faites soient justes et cohérentes avec les tâches réalisées.

Les enregistrements de formation doivent être conservés afin de pouvoir attester de la formation du personnel et ainsi réaliser le suivi de leurs formations.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication établissent également un lien entre la formation et la contamination. En effet, elles indiquent qu'il est nécessaire « d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier, comme les zones à atmosphère contrôlée ou les zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants ». Ceci est aussi valable pour la contamination croisée.

Enfin, dans le cas où du personnel non formé est amené à pénétrer dans les zones de production, de stockage ou de contrôle qualité, une information suffisante doit leur être faite au préalable, concernant les règles d'hygiène corporelle à suivre ainsi que les règles d'habillement. De plus, ces personnes ne peuvent pénétrer seules, elles doivent être encadrées.

b) Hygiène et Habillage

L'hygiène du personnel ainsi que la tenue portée en zone peut avoir un impact de contamination croisée.

- Hygiène du personnel

Premièrement, il est nécessaire de s'assurer de l'hygiène du personnel. En fonction du type de produit fabriqué sur le site, des règles d'hygiène doivent être mises en place afin d'éviter la dissémination de produit au sein de l'entreprise. Cette dissémination peut avoir un impact sur la santé du personnel mais peut être également à l'origine de contamination croisée par transfert mécanique du produit.

En effet, prenons l'exemple d'un opérateur ayant manipulé du produit sans gants, si celui-ci quitte une zone de fabrication, il y a un risque qu'il en dépose sur tout ce qu'il va toucher (poignées de portes, vêtements, collègues), et s'il se rend dans une autre zone de production, il y a un risque qu'il ramène en petite quantité un autre produit dans cette zone.

Selon le type de produit fabriqué, les règles seront différentes. En général, il sera demandé de se laver les mains en sortant de la zone de production, mais pour des produits comme les traitements hormonaux, antibiotiques, et anticancéreux par exemple, les mesures d'hygiène peuvent être plus conséquentes, comme demander de prendre une douche avant de sortir de la zone de fabrication, car ces produits sont toxiques, et il faut donc éviter d'en disséminer dans l'entreprise.

Ainsi, les Bonnes Pratiques de Fabrication recommandent dans le chapitre 2 consacré à la formation de mettre en place des programmes détaillés concernant l'hygiène. Ces programmes doivent être adaptés au site, et donc au type de produit fabriqué.

Ces programmes concernant l'hygiène doivent être compris et suivis de manière stricte par l'ensemble du personnel devant pénétrer en zone de production ou en laboratoire de contrôle.

Il est également demandé à ce que l'on évite de manipuler directement le produit à la main, sans protection, ainsi que le matériel qui entre en contact direct avec le produit.

- Maîtrise de la tenue

Concernant les tenues, des règles doivent être également mises en place dans les zones de production et laboratoire de contrôle. Ces règles vont avoir pour premier objectif de protéger l'opérateur de la possible toxicité du produit, mais vont également protéger le produit de la contamination.

Ainsi ces règles d'habillement doivent être mises en place également en fonction du type de produit fabriqué sur le site.

De manière simple, il sera demandé de porter :

- Une charlotte et un cache barbe
- Une blouse
- Des surchaussures

Concernant la contamination croisée, il sera important de mettre en place un système de tenues permettant d'éviter de transférer du produit entre les zones de fabrication.

L'exemple le plus simple est le port des surchaussures, cela va éviter de transférer des particules et saletés provenant de l'extérieur, mais va également permettre d'éviter de sortir du produit de l'intérieur de la zone de production.

C) Milieu

Dans cette partie seront définis des moyens techniques et organisationnelles à mettre en place dans les locaux afin de maîtriser le risque de contamination croisée.

a) Conception et utilisation des locaux de production

Il est nécessaire que les locaux soient conçus de manière à ce que l'on puisse éviter la contamination croisée.

Ainsi, les BPF indiquent dans le chapitre « Production » que des mesures doivent être mises en place afin d'éviter ce risque. Mais ces mesures doivent être proportionnés à ce risque.

Il sera ainsi possible de fabriquer des produits dans des zones de productions communes, dites multi-produits, ou dans des installations séparées, dédiées.

Pour cela, les BPF insistent sur le fait que « des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local, à moins qu'il n'y ait aucun risque de mélange ou de contamination. »

Ainsi, on peut distinguer 2 méthodes distinctes : la méthode spatiale et la méthode temporelle.⁴

- Méthode spatiale

Cette méthode consiste à isoler la zone de production dans le but d'éviter la contamination croisée avec d'autres produits.

Afin d'isoler les zones de production, on peut décider de travailler avec des installations dédiées, c'est-à-dire que les locaux de production et de stockage ainsi que les équipements seront dédiés à la fabrication d'un seul produit.

Cette méthode concerne principalement des médicaments toxiques, pouvant entraîner un risque pour les autres produits (antibiotiques, cytotoxiques, produits hormonaux, etc.)

Les BPF définissent les cas de figure où il est nécessaire de mettre en place une installation dédiée :

- Lorsque le risque ne peut pas être maîtrisé de façon appropriée par des mesures opérationnelles et/ou techniques
- Lorsque les données scientifiques provenant de l'évaluation toxicologique du produit ne permettent pas de maîtriser le risque (comme par exemple le potentiel allergisant de substances très sensibilisantes comme les bêta lactames)
- Lorsque les valeurs limites des résidus obtenus grâce à l'évaluation toxicologique, ne peuvent être déterminées de manière satisfaisante par une méthode analytique validée.

On peut également travailler avec des systèmes clos. L'objectif ici est de réaliser plusieurs productions dans la même zone dans des systèmes fermés différents.

Il est courant de rencontrer ce type de système dans les zones de conditionnement. En effet, cette zone sera constituée de plusieurs lignes de conditionnement.

Ces lignes devront être séparées par un système de cloisons. Il faudra également indiquer à l'entrée de chaque ligne le nom du produit fabriqué, ainsi que son numéro de lot.

Il est également possible d'utiliser d'autres types de systèmes clos. Par exemple, en production, il est possible d'utiliser des Boîtes à gants ou « Glove Box » qui vont permettre d'éviter la dissémination de matière premières dans la salle de pesée.



glove box

Figure 5 Glove Box (Comecer, différences between Glove boxes and Isolators)

Il y a aussi les isolateurs qui en plus d'éviter la dissémination de produit dans la zone de fabrication, vont également permettre, par un contrôle de l'environnement à l'intérieur de celui-ci (contrôle particulaire, filtration de l'air), d'éviter la contamination du produit manipulé par d'autres produits



Figure 6 Isolateur (Comecer, différences between Glove boxes and Isolators)

- **Méthode temporelle**

Il est également possible de produire des médicaments différents sur la même ligne en espaçant ces productions dans le temps.

Il sera essentiel de réaliser un vide de ligne et un nettoyage complet de la zone entre chaque production.

Ces étapes seront essentielles car vont permettre de supprimer le risque de contamination croisée.

La ligne devra également être considérée comme multi-produits. Ainsi une validation du nettoyage doit être mise en place prenant en compte tous les produits pouvant être fabriqués sur cette ligne.

b) Agencement des locaux de production

L'agencement de l'espace utilisé pour des opérations de production, ou des zones de stockage, voire dans les zones de contrôles qualité doit permettre de ranger de manière ordonnée et logique les produits et le matériel afin que les risques de confusion entre les différents médicaments ou leurs constituants soient minimum. Il permet également d'éviter la contamination croisée et a pour but de diminuer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle.

Pour effectuer ce rangement ordonné, il est possible d'utiliser la méthode des 5S. Celle-ci sera définie dans la partie Méthode.

c) Conception et agencement des locaux du laboratoire de contrôle

Les BPF demandent dans le chapitre 3 « Locaux et Matériel » que les laboratoires de contrôle soient conçus en vue de leur usage.

Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées.

Ce laboratoire doit comporter des zones de stockage convenables pour les échantillons et les dossiers.

Ici, on retrouve la notion de contamination croisée concernant d'une part le mix-up des échantillons, mais aussi des dossiers. En effet, la contamination croisée touche également les documents. Il ne faudrait pas qu'un certificat d'analyse d'un lot se retrouve dans le dossier de lot d'un autre produit.

d) Contrôle des entrées

Il faut s'assurer que les entrées dans les différentes zones soient contrôlées, que ce soit en production, au conditionnement, au laboratoire de contrôle qualité ou dans les zones de stockage.

Pour cela les BPF demandent dans le chapitre 3 « Locaux et matériel » que des mesures soient prises afin d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées.

Ainsi, il est possible de mettre en place un système d'identification par badge au niveau des différentes entrées afin de restreindre l'accès à ces zones.

Cela peut permettre d'éviter qu'une personne non formée pénètre dans la zone et effectue une mauvaise manipulation, pouvant entraîner une contamination croisée.

Cela permet également d'éviter les actes de malveillance qui peuvent également être à l'origine de contamination croisée.

e) Entretien des locaux

Il est nécessaire de s'assurer de l'entretien des locaux afin d'éviter la dissémination de matière à l'intérieur d'une zone de production, notamment dans le cas de production de matières volatiles (poudres).

Il ne faudrait pas que la matière potentiellement volatilisée, vienne contaminer le produit d'une production suivante.

Cela concerne également les produits qui risquent de rester en rétention sur les équipements. Il faudra s'assurer que ces équipements soient nettoyés correctement en mettant en place un système de validation du nettoyage

De plus, les BPF demandent dans le chapitre 3 « Locaux et Matériel » que les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) soient lisses et exemptes de fissures ou de joints ouverts pour faciliter le nettoyage et la désinfection de ces zones, et si possible la désinfection dans le cas où des

matières premières, articles de conditionnement primaires, produits intermédiaires ou produits vrac sont directement en contact avec l'air.

Il faut également s'assurer de la bonne conception des canalisations, appareils d'éclairage, conduites de ventilation afin d'éviter la présence de recoins dans lesquels le nettoyage serait difficile.

Ici, les notions de rétention et de transfert mécanique de la contamination croisée sont abordées. En effet, il est nécessaire de faciliter le nettoyage des zones de fabrication afin d'éviter la rétention de matière dans la zone, et la possible propagation de ces matières par transfert mécanique (exemple : sous les sur-chaussures)

f) Gestion de l'environnement

Il est nécessaire que l'ensemble de la production, du conditionnement, et du contrôle qualité soit réalisé dans un environnement maîtrisé.

En effet, les BPF recommandent dans le chapitre 3 que les locaux soient situés dans un environnement ne présentant qu'un risque minimal de contamination des matières et produits.

Afin de s'assurer de la maîtrise de cet environnement plusieurs dispositions peuvent être prises concernant la contamination croisée.

g) Zones à Atmosphère contrôlée

Il est ainsi nécessaire de mettre en place des Zones à atmosphère contrôlée dans les zones de production. Ces zones posséderont une pression et une température dédiée. La qualité de l'air y entrant et sortant sera aussi contrôlée grâce à la mise en place d'une centrale de traitement d'air ou HVAC (Heating, Ventilation, and Air Conditioning).

- Filtration de l'air

Ce système d'HVAC pourra présenter des filtres permettant de s'assurer de la qualité de l'air entrant en arrêtant les particules en suspension dans ses mailles, mais également en filtrant les particules sortant de la zone de fabrication.

Selon la norme EN 1822-1 « Filtres à air à haute efficacité (EPA, HEPA et ULPA) - Partie 1 : classification, essais de performance et marquage », on peut distinguer différents types de filtres à air permettant d'arrêter ces particules dans leurs mailles ¹⁰ :

- Les filtres HEPA (H10 à H14) vont stopper 85% à 99,995% des particules de Most Penetrating Particule Size (MPPS) qui sont les particules les plus difficiles à piéger (0,1 à 0,2 µm)

- Les filtres ULPA (U15, U16 et U17) vont stopper 99,9995 à 99,999995% des particules de MPPS.

On peut discerner une valeur intégrale, concernant l'efficacité de l'entièreté du filtre, et une valeur locale qui va concerner une partie du filtre.

Tableau 12 Classification des filtres à air à haute efficacité (EN 1822-1, <http://www.generalfilter.com/fr/normes/en-1822/>)

Classe de filtre	Valeur Intégrale		Valeur Locale	
	Efficacité %	Penetration %	Efficacité %	Penetration %
E10	≥ 85	≤ 15	-	-
E11	≥ 95	≤ 5	-	-
E12	≥ 99,5	≤ 0,5	-	-
H13	≥ 99,95	≤ 0,05	≥ 99,75	≤ 0,25
H14	≥ 99,995	≤ 0,005	≥ 99,975	≤ 0,025
U15	≥ 99,9995	≤ 0,0005	≥ 99,9975	≤ 0,0025
U16	≥ 99,99995	≤ 0,00005	≥ 99,99975	≤ 0,00025
U17	≥ 99,999995	≤ 0,000005	≥ 99,9999	≤ 0,0001

L'utilisation de ces différents filtres dépend de la qualité de l'air souhaitée dans la zone. Il n'est pas nécessaire de mettre un filtre ULPA pour la fabrication de poudres par exemple.

Ainsi par ce système de filtration, on va s'assurer que les particules de produit ne puissent sortir de la zone de fabrication.

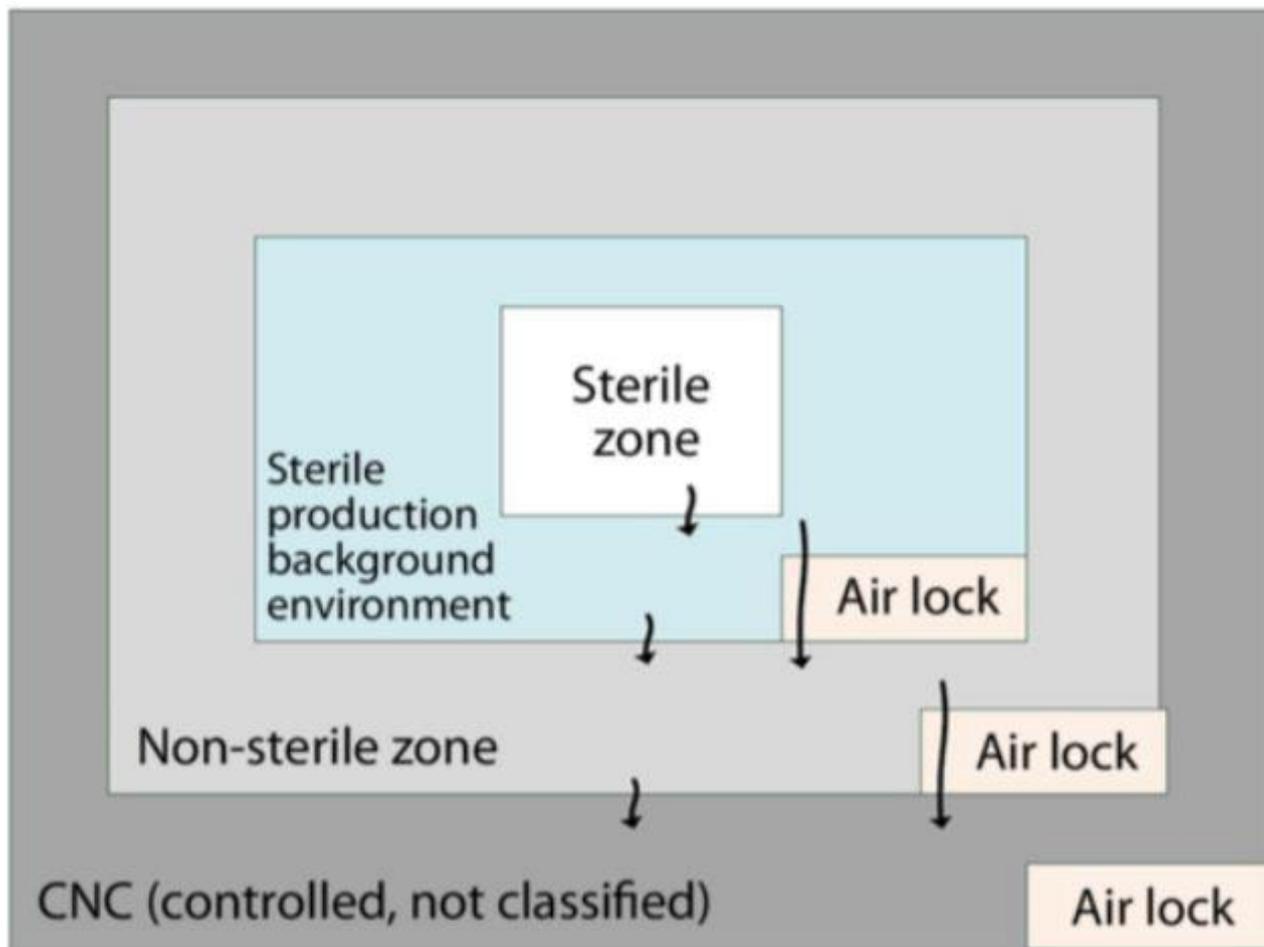
- Cascade de pression

La pression sera contrôlée afin de mettre en place une cascade de pression, c'est-à-dire que la pression dans la zone de production soit plus élevée que la pression dans la zone adjacente.¹¹

L'objectif ici sera d'empêcher l'introduction d'air non filtré dans la zone de production.

On aura donc un système de gradients de pressions. Cette pression sera de plus en plus élevée au plus on s'approchera des zones critiques. Ainsi, grâce à cette surpression, l'air ne va pas pénétrer dans la zone, au contraire, il va en sortir.

En général, selon les BPF il est nécessaire de maintenir au minimum 15 Pa de surpression dans la zone de production par rapport à la zone adjacente.



~ Direction of airflow (exfiltration)
or DP cascade ++ -> +

Figure 7 Schéma d'une cascade de pression (11. Flechl H, Air Handling Technology, Maas&Peither GMP Publishing, Décembre 2018)

Pour certains produits pouvant être toxiques pour les employés, ou pour les autres produits fabriqués sur le site, il sera parfois nécessaire de mettre en place un gradient de pression inférieur dans la zone de production.

Cette dépression va permettre de confiner l'air dans la zone de fabrication, afin d'éviter la dissémination de ces produits dans les zones de production.

La mise en place de ce gradient de pression négatif sera réalisable par la mise en place de plusieurs SAS en configuration Bubble à l'entrée/sortie de la zone de production. (cf 4.3.6 Figure 7)

h) Mise en place de SAS

Il est recommandé de disposer des SAS à l'entrée des zones de fabrication.

Un SAS est selon les BPF, un espace clos, muni de deux ou plusieurs portes, placé entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement), afin de maîtriser le

flux d'air entre ces pièces lors des entrées et sorties. Un SAS peut être prévu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits.

Ces SAS sont obligatoires pour certains types de produits :

- Fabrication des médicaments stériles (Annexe 1 des BPF)
- Fabrication de substances actives et des médicaments biologiques à usage humain (Annexe 2 des BPF)
- Fabrication des médicaments Radiopharmaceutique (Ligne directrice 3)
- Fabrication de préparations pressurisées en aérosol à inhaler présentées en récipients munis d'une valve doseuse (Ligne directrice 10)

Ces SAS peuvent faire office de vestiaires, et doivent permettre de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage.

Il est également nécessaire que les différentes portes d'un sas ne puissent être ouvertes en même temps. Pour empêcher l'ouverture de ces portes, il est possible de mettre en place un système de blocage alterné des portes, ou un système d'alerte sonore ou visuel.

Ces SAS seront également desservis par une centrale de traitement d'air, afin d'y mettre en place un gradient de pression comme pour les zones de fabrication. Une surpression ou une dépression peuvent être mise en place au cas par cas.

Il est recommandé de mettre en place plusieurs SAS différents à l'entrée d'une zone de fabrication afin de maîtriser la cascade de pression.



Figure 8 Tapis adhésif retenant les particules (Christian Gausepohl, Production hygiene, Maas&Feither GMP Publishing, Decembre 2018)

Afin de limiter la contamination croisée entre différentes zones, il est également possible de disposer dans ces sas des tapis adhésifs. Ces tapis vont avoir pour fonction de capter les particules potentiellement accrochées sous les chaussures.

i) Salles de pesées

Les BPF demandent également de dissocier les zones de pesées, des zones de production, dans le but premièrement d'éviter le dégagement de particules dans l'environnement, pouvant entraîner une contamination croisée par transfert aérien. De plus, le second objectif sera d'éviter également le risque de contamination croisée par mix-up, en évitant la confusion.

j) Gestion des flux

1) Flux de personnel

Le flux de personnel a de nombreuses fonctions. Une de ses fonctions les plus importantes est de supporter la maîtrise de l'hygiène.¹²

Ce flux démarre à l'intérieur des vestiaires jusqu'aux zones de fabrication.

L'objectif de ce flux sera de permettre un accès rapide et facile aux zones de production, en évitant le passage dans des zones qui ne sont pas dédiées aux passages du personnel.

Ce flux peut être créé afin de limiter le risque de contamination croisée.

En effet, cela va permettre d'éviter le croisement de personnel provenant de zones de production différentes produisant des produits différents, et donc d'éviter la contamination par transfert mécanique.

Ex : Dissémination de produit retenu sous les surchaussures d'un opérateur par transfert mécanique.

Dans le cas où il n'est pas possible de gérer ces flux, le personnel peut être amené à rester uniquement dans une zone de fabrication.

Ces flux de personnels doivent être déterminés en amont, lors de la conception de la zone de fabrication.

2) Flux de matières

Les flux de matières auront pour objectif :

- De connecter l'ensemble des étapes de fabrication et contrôle du produit
- D'aider à prévenir le mix-up
- D'assurer une compatibilité avec les autres processus de fabrication du site

Il existe 2 types de flux de matières :¹²

- Le flux horizontal
- Le flux vertical

- Le Flux Horizontal

Dans le cas où le flux de matière est horizontal, les matières seront transportées au même étage que les zones de fabrication.

Ces matières peuvent être transportées par des convoyeurs ou alors de manière simple par les opérateurs.

L'utilisation de ce type de flux demande à prendre en compte les flux de l'ensemble des matières fabriquées, afin d'éviter que ces flux se croisent, et puissent entraîner un risque de Mix-up.

- Le Flux Vertical

Le flux vertical lui se base sur le déplacement des matières avec l'aide de la gravité. Les systèmes de production seront donc connectés entre les différents étages par différents types de connexions, cela peut être des tuyaux, des convoyeurs à vis sans fin. Elles vont permettre au produit de descendre d'équipement en équipement tout au long du processus de fabrication.

Ce type de flux limite le transport des matières au sein des zones de production. Ainsi, il y aura moins de risque de croisement de matières dans les couloirs et donc de risque de contamination croisée par mix-up.

3) Flux d'équipements

Il faudra aussi mettre en place un flux pour les équipements.

En effet certains équipements comme des cuves, sont amenés à être déplacés au sein des zones de fabrication, soit entre deux étapes de fabrication, ou pour être nettoyés.

Il faut donc associer au flux de matière, ce flux d'équipements afin de limiter le risque de mix up.

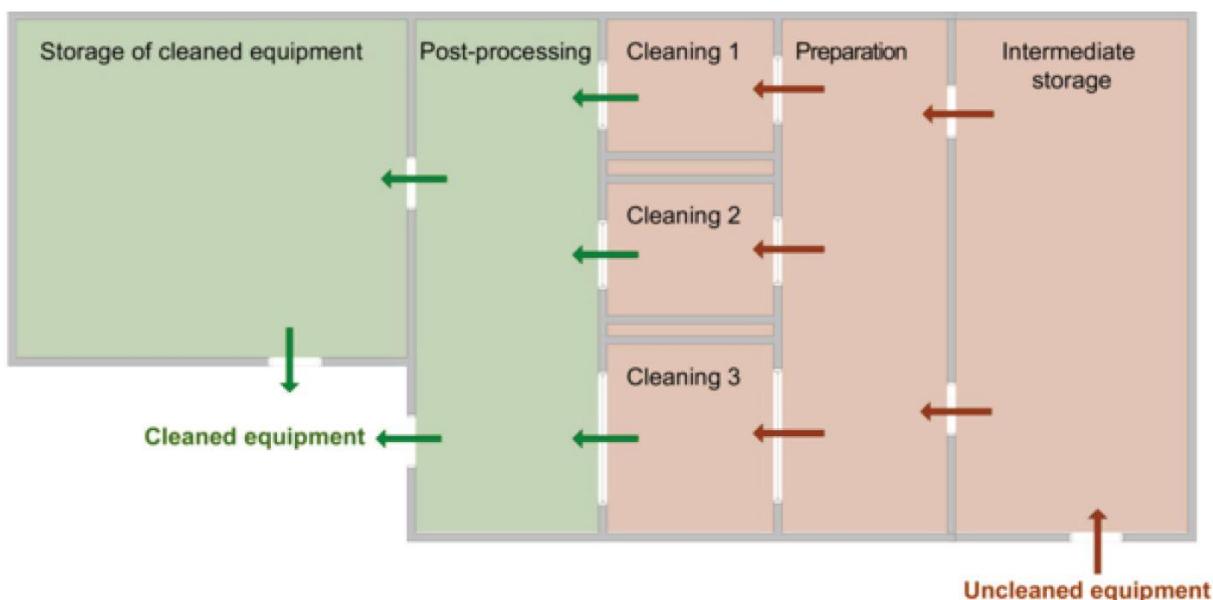


Figure 9: Exemple de maîtrise des flux des équipements dans une zone de nettoyage (Christian Gausepohl, Prevention of cross-contamination, Maas & Feither GMP Publishing, 2018)

On retrouve ci-dessus, un exemple de flux d'équipements dans une zone de nettoyage.

On peut observer que ces équipements suivent un flux dans lequel les équipements sales et propres ne se croisent pas. L'objectif est d'éviter la confusion, en empêchant les équipements sales et propres de se croiser.

k) Mise en quarantaine

La quarantaine est définie par les BPF comme « le statut des matières isolées physiquement ou par d'autres moyens efficaces en attendant une décision ultérieure d'acceptation ou de rejet.

Une zone dédiée à la quarantaine doit servir uniquement à cette quarantaine. De plus, elle doit être identifiée clairement et son accès doit être contrôlé et réservé au personnel autorisé.

Dans le cas où un système est utilisé afin de remplacer le système de quarantaine physique, celui-ci doit avoir un niveau de sécurité équivalent.

Il existe , selon les BPF ,deux types de quarantaines :

Il y a en premier lieu la quarantaine physique qui est la ségrégation des articles mis en quarantaine dans un local dédié, ayant un accès réservé aux personnes autorisées.

Il existe également la quarantaine administrative qui est la ségrégation des articles mis en quarantaine par l'outil informatique (ex : SAP), l'article sera indiqué comme mis en quarantaine et ne pourra être utilisé pour aucune opération de production, conditionnement, etc.

Cette quarantaine peut concerner différents types de produits :

- Les matières premières en attente de contrôle qualité
- Les matières premières rejetées suite au contrôle qualité
- Des composés intermédiaires ou produits finis rejetés durant le processus de fabrication
- Produits finis avant leur libération définitive

Pour les produits rejetés, que ce soient des matières premières, composés intermédiaires ou produits finis, il sera nécessaire de les étiqueter en tant que « produit rejeté »

Ces mesures ont un lien avec la contamination croisée, car elles permettent d'éviter un mix-up potentiel par l'utilisation de matières mises en quarantaine pour une production, ou d'éviter qu'elles soient expédiées voire mises sur le marché.

D) Méthodes

a) Vide de ligne

Le vide de ligne est un processus structuré permettant de s'assurer que la zone de production et ses équipements ne contiennent plus de produits, documents ou matériaux provenant de la production précédente ou n'étant pas nécessaire pour la production suivante, et que les équipements sont propres et prêts pour la production suivante.¹³

Ce vide de ligne est principalement utilisé sur les lignes de conditionnement et a pour objectif principal d'éviter la contamination croisée par mix-up, en supprimant le risque de substitution.

Ce vide de ligne implique de retirer l'ensemble du produit fini pouvant éventuellement rester dans la zone de conditionnement ainsi que les articles de conditionnement vides appartenant au lot précédent.

Le processus de nettoyage et d'inspection du vide de ligne permet de s'assurer que le produit fini (blister, seringues, flacons, etc) ou les articles de conditionnement (étui, notice, étiquettes) d'un lot ne se retrouvent dans un lot suivant.

L'ensemble de ce processus doit être défini dans une procédure, celle-ci doit indiquer quand doit se dérouler ce vide de ligne et comment il se déroule.

Le vide de ligne s'organise comme un cheminement en suivant un tracé défini méthodiquement grâce au système de management du risque qualité au sein de la ligne de production ou de conditionnement. Au cours de ce tracé, il s'agira de s'assurer de la non présence de produit au sein de la zone de production, des équipements et des convoyeurs de la ligne. Un système de marquage visuel peut permettre de montrer au personnel les zones critiques, ou il y a un risque de présence de produit.

Une check-list doit être rédigée afin de s'assurer que toutes les étapes du vide de ligne ont été réalisées. Celle-ci sera complétée par les opérateurs lors de la réalisation du vide de ligne et sera mise dans le dossier de lot, et permettra d'attester de la réalisation de ce vide de ligne.

Ce vide de ligne est défini dans le chapitre 5 « Production » des BPF comme une vérification que la zone de travail, des lignes de conditionnement, des machines à imprimer et tout autre matériel soient propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile. Cette vérification du vide de ligne doit être effectuée suivant une procédure appropriée.

b) Qualification des zones à atmosphère contrôlées (ZAC)

Afin de qualifier les zones à atmosphère contrôlées, il faut se baser sur la norme ISO 14644 :

Les deux parties de la norme nous intéressant sont la partie 1 et la partie 2.

La norme ISO 14644 comprend dans sa première partie, la classification de la propreté de l'air exclusivement en termes de concentration des particules en suspension dans l'air.

La seconde partie concerne la surveillance du maintien des performances de la salle propre pour la propreté particulière de l'air.

Ainsi dans la partie 1, on peut retrouver un tableau dans lequel sont répertoriées les différentes classes ISO en fonction des concentrations maximales admissibles (en particules/m³) en particules de tailles égales ou supérieures à des tailles comprises entre 0,1 et 5µm.

Dans ce tableau sont répertoriées les concentrations maximales pour la zone en activité.

Tableau 13: Classes ISO de la propreté particulaire de l'air (norme ISO 14644-1)

Tableau 1 — Classes ISO de la propreté particulaire de l'air

Numéro de classe ISO (N)	Concentrations maximales admissibles (particules/m ³) en particules de taille égale ou supérieure à celles données ci-dessous					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
1	10 ^b	d	d	d	d	e
2	100	24 ^b	10 ^b	d	d	e
3	1 000	237	102	35 ^b	d	e
4	10 000	2 370	1 020	352	83 ^b	e
5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	d, e, f
6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
7	c	c	c	352 000	83 200	2 930
8	c	c	c	3 520 000	832 000	29 300
9g	c	c	c	35 200 000	8 320 000	293 000

a Toutes les concentrations données dans le tableau sont cumulées. Par exemple, pour la classe ISO 5, les 10 200 particules indiquées à 0,3 µm incluent toutes les particules de tailles égales ou supérieures à cette taille.

b Ces concentrations conduiront à prélever des volumes importants aux fins de classification. La procédure de prélèvement séquentiel peut être appliquée, voir l'Annexe D.

c Les concentrations maximales admissibles ne s'appliquent pas dans cette partie du tableau car elles sont très élevées.

d Les limites du prélèvement et les limites statistiques sur ces faibles concentrations rendent la classification inappropriée.

e Les limites des mécanismes de prélèvement, dues à la fois aux faibles concentrations et au prélèvement de particules de tailles supérieures à 1 µm, rendent la classification inappropriée à cause des particules potentiellement non mesurées car retenues à l'intérieur du système de prélèvement.

f Pour réaliser une classification à cette taille de particules, pour la classe ISO 5 on peut adapter le descripteur macroparticules M en l'associant à au moins une autre taille de particules (voir Annexe C.7).

g Cette classe est uniquement applicable pour l'état en activité.

Les BPF, dans la Ligne directrice 1 concernant la « Fabrication des médicaments stériles » ajoutent qu'il est nécessaire qualifier la zone en activité mais également au repos.

Les concentrations particulières attendus au repos se trouvent dans le tableau suivant.

Tableau 14 Classification des zones à atmosphère contrôlée (BPF LD1 Fabrication de Médicaments stériles)

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.			
	0.5 µm (d)	5 µm	0.5 µm (d)	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

Les BPF décrivent les classes de propreté particulaire en 4 catégories : A,B,C ,D.

Ces classes correspondent aux classes d'air définies par la norme ISO 14644-1: 14

- Classe D : ISO 8 au repos
- Classe C : ISO 7 au repos, ISO 8 en activité
- Classe B : ISO 5 au repos, ISO 7 en activité
- Classe A : ISO 4 à ISO 1 au repos, ISO 5 en activité

Ensuite la norme indique dans un tableau le nombre de points de prélèvements à réaliser en fonction de la taille de la zone.

Ce nombre de points de prélèvements permet de diviser la salle en sections de surfaces égales.

Tableau 15 Nombre de points de prélèvement en fonction de la surface de la salle propre (ISO 14644-1)

Tableau A.1 — Points de prélèvement en fonction de la surface de la salle propre

Surface de la salle propre (m ²) inférieure ou égale à	Nombre minimal de points de prélèvement (N _L)
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
636	26
1 000	27
> 1 000	Voir la Formule (A.1)

NOTE 1 à l'article: Si la surface de la zone considérée tombe entre deux valeurs dans le tableau, il convient de retenir la plus grande.

NOTE 2 à l'article: Dans le cas d'un flux unidirectionnel, la surface à prendre en compte peut être considérée comme étant le plan de coupe perpendiculaire au sens d'écoulement de l'air. Dans tous les autres cas, la surface considérée sera le plan horizontal de la salle propre ou de la zone propre.

Ainsi cette norme permet de découper la zone en différentes sections dans lesquelles il faudra réaliser un prélèvement.

Il faudra donc réaliser une analyse de risque afin de déterminer la position des points de prélèvements dans chaque section.

Il est possible de réaliser différents types d'analyses de risque comme l'analyse de risque par score ou une analyse de risque informelle.

Ces analyses de risques sont définies dans la partie III.3 « Différents outils utilisés afin d'assurer la gestion du risque qualité ».

Il sera ensuite nécessaire de réaliser l'ensemble des étapes habituelles d'une qualification.

Premièrement il s'agira de réaliser une Qualification des installations : Elle permet de s'assurer que le système est conforme aux spécifications et que les exigences critiques ont été vérifiées. Lors de la qualification des installations, les prélèvements seront réalisés dans la zone concernée en l'absence d'activité afin de confirmer que le système fonctionne correctement.

Ensuite, il faudra réaliser une qualification opérationnelle : Elle permet d'établir la preuve documentée que le système fonctionne conformément aux spécifications fonctionnelles et que les exigences critiques sont vérifiées dans les limites et les tolérances établies. La qualification opérationnelle sera elle réalisée ponctuellement en activité avec la présence des opérateurs afin de démontrer que le système fonctionne en pleine activité.

Enfin il sera nécessaire de réaliser une qualification de performance qui va permettre *de démontrer que le système fonctionne* :

- Conformément aux exigences décrites dans le cahier des charges
- Selon les paramètres identifiés grâce à l'analyse de risque
- De manière efficace et reproductible pour atteindre les spécifications du produit
- En utilisant des méthodes approuvées

La qualification de performance sera réalisée sur la durée, avec la réalisation de prélèvements à une fréquence définie afin de s'assurer de la fiabilité du système dans le temps.

c) Validation du nettoyage

La validation du nettoyage a pour principe de prendre en compte les caractéristiques physicochimiques des produits, la facilité à nettoyer un équipement ainsi que l'impact du nettoyage sur le procédé de fabrication. L'objectif sera de s'assurer que lors de l'utilisation d'un procédé de nettoyage défini pour nettoyer une machine, il y ait une forte probabilité d'avoir une quantité de résidus liés au nettoyage à une concentration inférieure à une valeur limite définie.¹⁵

Ce processus de validation du nettoyage contribue à la sécurité :

- Du produit fabriqué
- Du personnel
- De l'environnement

Ce processus de validation du nettoyage peut être divisé en 3 étapes :

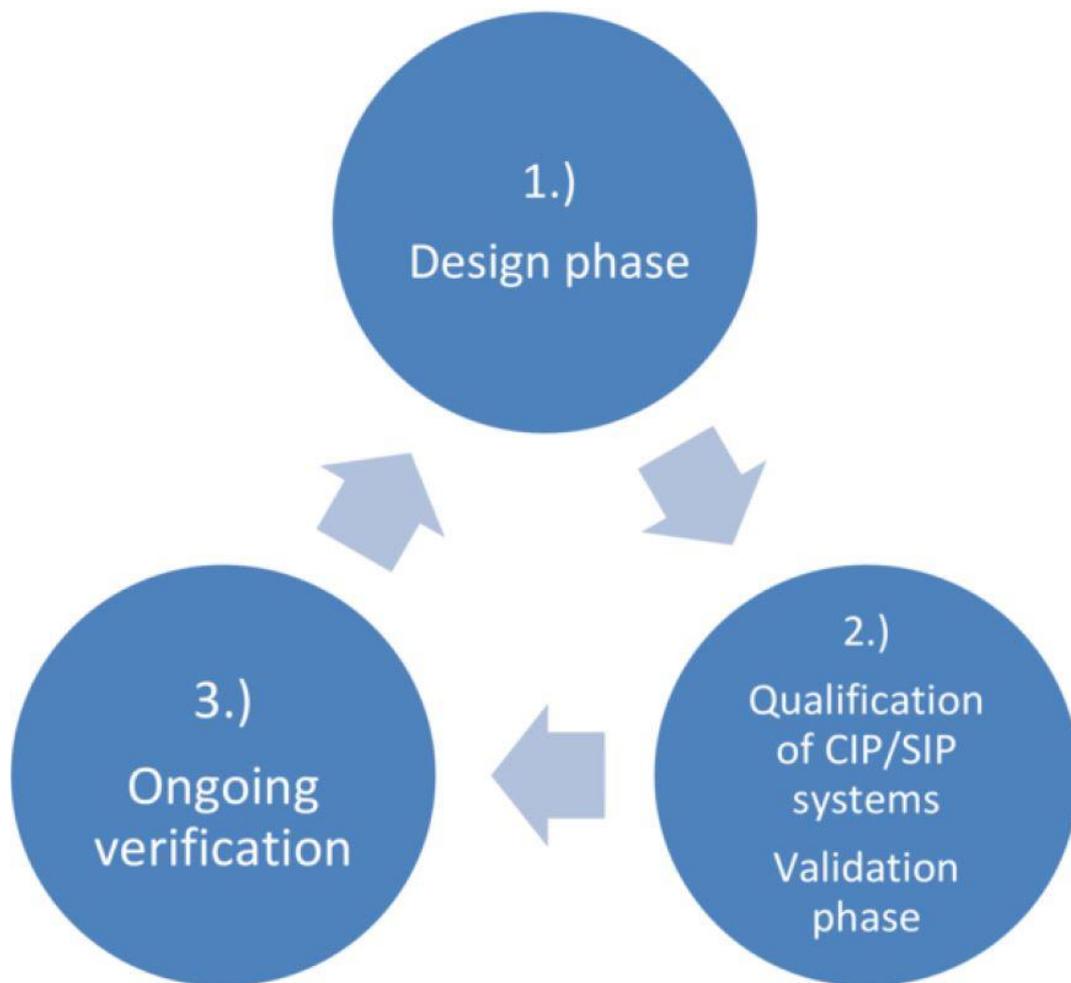


Figure 10 Cycle de vie de la validation du nettoyage (Hiob M, *Cleaning Validation*, Maas&Peither GMP Publishing, Décembre 2018)

1) Phase de conception

Durant cette étape, le processus de nettoyage sera défini, ainsi que les équipements et les surfaces à nettoyer durant ce processus de nettoyage.

Ainsi, il s'agira de définir, comme pour un processus de fabrication, les étapes du processus qui sont critiques et doivent être contrôlées en termes de nettoyage.

L'objectif sera donc de contrôler :

- Les surfaces critiques difficiles à nettoyer
- Les paramètres critiques de nettoyage (durée, température, pression du jet, concentration en produit de nettoyage)
- La durée de conservation des équipements
- Les interactions entre l'agent de nettoyage et les résidus de produit (en prenant en compte les produits de dégradation)

Durant cette étape seront également définies les valeurs limites de quantité résiduelle tolérés de produit, ou d'agent de nettoyage.

Ces valeurs limites doivent être définies de manière scientifique.

Elles sont généralement dérivées des propriétés pharmacologiques et toxicologiques des résidus de produits dans le but de protéger les patients d'effets potentiellement toxiques.¹⁵

Ces valeurs limites peuvent par exemple être définies en terme de NOAEL (No Observable Adverse Effect Level). C'est la dose la plus élevée en substance chimique ne produisant aucun effet nocif observable au cours d'une étude de toxicité. Cette unité de mesure est utilisée en toxicologie.

Une fois que ces valeurs limites ont été définies, il faudra s'assurer que les surfaces sont visuellement propres lors d'un nettoyage à ce niveau de valeur limite. Il s'agira également de vérifier que les résidus potentiels ne posent pas de risque à la santé et sécurité des patients. Enfin il faudra contrôler que la qualité du produit fabriqué ensuite sur la ligne de production ne soit pas impactée par le nettoyage.

Enfin, une valeur limite est établie également concernant la contamination microbologique.

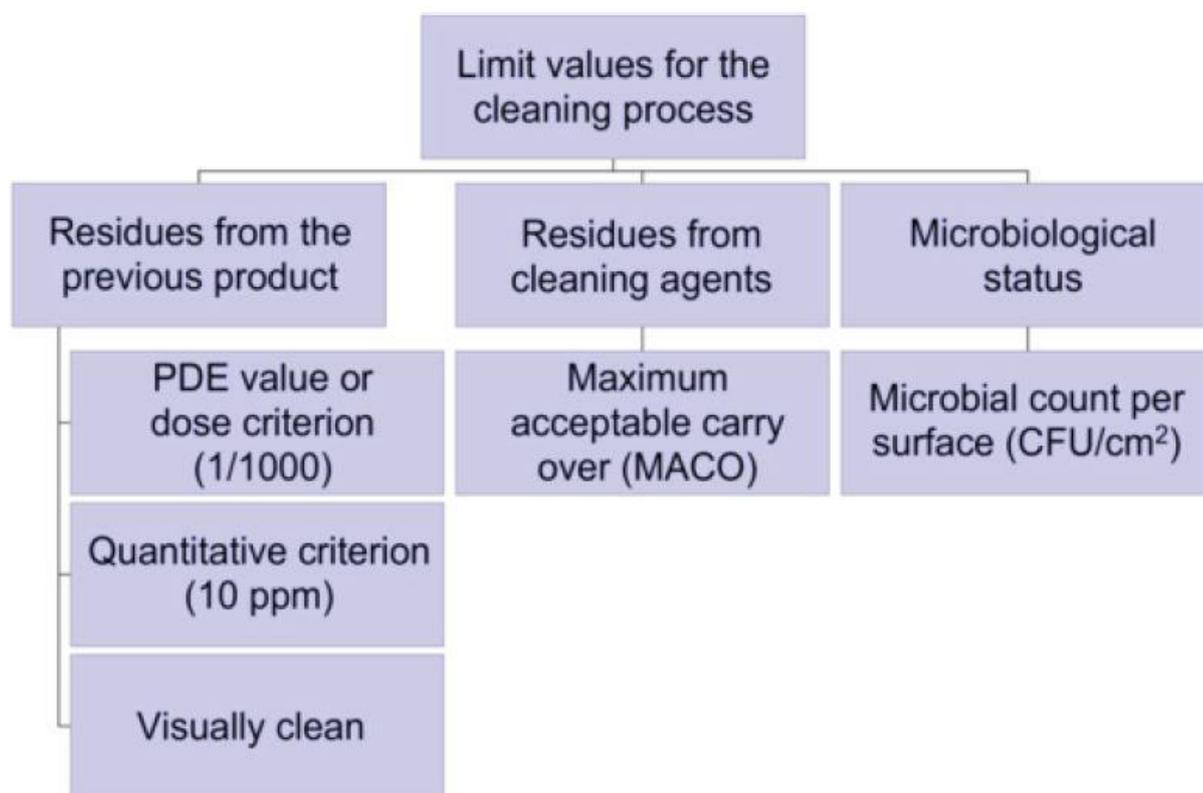


Figure 11 Valeurs limites lors du processus de nettoyage (Hiob M, Cleaning Validation, Maas&Peither GMP Publishing, Décembre 2018)

2) Qualification / Validation du système

La validation du nettoyage a pour objectif de prouver l'efficacité du processus de nettoyage et des conditions de stockage des équipements.

La reproductibilité du processus de nettoyage est également examinée, afin de vérifier que les valeurs limites ne sont pas dépassées.

L'objectif de cette validation est de protéger le patient contre des contaminants pharmacologiques et toxicologiques critiques.

Afin de réaliser cette validation, il est nécessaire de réaliser plusieurs cycles de nettoyage afin d'engranger suffisamment de données. Ces données vont permettre de prouver l'efficacité et la reproductivité des cycles de nettoyage.

Ces cycles de tests peuvent être réalisées avec le produit fabriqué, mais lorsque celui-ci est particulièrement onéreux, il est possible de réaliser ces tests avec des produits de simulation, mais il est nécessaire de prouver que le produit de simulation a les mêmes caractéristiques que le produit fabriqué.

Le nombre de cycles de tests à réaliser ne peut être défini à l'avance. Il va dépendre de la complexité du processus de nettoyage ainsi que de l'équipement.

Une fois le cycle de test réalisé, il sera nécessaire de vérifier l'efficacité de ce cycle de nettoyage. Pour cela, il est possible d'analyser des prélèvements (swab), ou d'analyser les eaux de rinçage (rinse test).

La réalisation et l'analyse de prélèvement consiste à faire des prélèvements à la surface des équipements après le nettoyage afin de contrôler la présence potentielle de résidus sur l'équipement.

Le système de management du risque nous aidera à définir les points de prélèvements nécessaires à la réalisation de cette validation du nettoyage.

L'analyse des eaux de rinçage va consister en l'analyse de l'eau utilisée afin de rincer l'équipement à la fin du nettoyage. L'objectif sera de déterminer la concentration en résidus présents dans ces eaux de rinçage.

Ici, on cherche à vérifier que l'ensemble des résidus se trouve dans les eaux de rinçage, et qu'il ne reste donc pas de résidus sur l'équipement.

Pour cela, on peut analyser :

- La conductivité de l'eau, afin d'identifier les résidus.
- La tension de surface afin de prouver l'efficacité du rinçage car les produits de nettoyage peuvent diminuer la tension de surface.
- La concentration en carbone organique totale (TOC) afin d'identifier la présence de résidus organiques non dissociés.

Lors de cette étape de qualification/validation, il sera également nécessaire de qualifier les équipements de nettoyage et de valider des méthodes d'analyses des résidus.

3) Vérification

La phase de vérification va elle consister à évaluer la qualité du nettoyage.

Cette phase sera différente en fonction du type de nettoyage réalisé :

En cas d'utilisation d'un système de nettoyage automatique (Cleaning in Place), il s'agira de s'assurer de l'état qualifié de cet équipement.

En cas d'utilisation d'un nettoyage manuel, il faudra vérifier l'efficacité de ces nettoyages à des intervalles réguliers.

d) La méthode 5S

Les 5 S sont un outil qualité d'origine japonaise visant à l'amélioration continue des tâches effectuées dans les entreprises, utilisées en vue d'améliorer l'environnement de travail.¹⁶

Cette méthode tire son appellation de la première lettre de chacune des cinq opérations à réaliser :

- Seiri : Supprimer
- Seiton : Situer
- Seiso : Nettoyer
- Seiketsu : Standardiser et rendre visible
- Shitsuke : Respecter et améliorer les standards

1) Seiri : Supprimer

Le Seiri est la première étape de la méthode 5S.

Elle consiste à faire la différence entre l'indispensable et l'inutile et à se débarrasser de tout ce qui encombre le poste de travail afin d'identifier les causes de dysfonctionnement.

Quelques règles permettent de prendre les bonnes décisions :

- Tout ce qui ne sert pas depuis un an est jeté (ou recyclé).
- De ce qui reste, tout ce qui sert moins d'une fois par mois est remis à l'écart (mis aux archives, ou au magasin).
- De ce qui reste, tout ce qui sert moins d'une fois par semaine est remis à proximité (dans une armoire au bureau par exemple).
- De ce qui reste, tout ce qui sert moins d'une fois par jour est sur le poste de travail.
- De ce qui reste, tout ce qui sert moins d'une fois par heure est directement à portée de main.
- Et ce qui sert au moins une fois par heure est directement sur l'opérateur.

Cette étape va permettre de :

- Gagner du temps
- Dépanner rapidement
- Mieux gérer les équipements et les procédures

2) Seiton : Situer

La deuxième étape est le Seiton.

Cette étape a pour objectif d'ordonner, ranger les différents outils et matériels à leur place. On peut résumer cette étape par la phrase « Une place pour chaque chose, chaque chose à sa place »

Le Seiton a plusieurs règles :

- Ranger de façon rationnelle le poste de travail (proximité, objets lourds faciles à prendre sur support).
- Définir les règles de rangement.
- Rendre évident le placement des objets.
- Mettre les objets d'utilisation fréquente près de l'opérateur.
- Classer les objets par ordre d'utilisation.
- Standardiser les postes.
- Favoriser le FIFO : « first in, first out ».

3) Seiso : Nettoyer

Une fois la zone de travail rangée, il est maintenant possible de la nettoyer efficacement.

Les objectifs seront :

- D'éliminer les déchets, la saleté et les objets inutiles
- De repérer les sources de salissures et contamination potentielles

Le Seiso a plusieurs règles, il consiste à

- Décraquer, inspecter, détecter les anomalies.
- Remettre systématiquement en état.
- Faciliter le nettoyage et l'inspection.
- Supprimer l'anomalie à la source.

4) Seiketsu : Standardiser et rendre visible

Une fois que la zone est rangée, ordonnée et nettoyée, il est nécessaire de standardiser, de maintenir la zone en ordre et propre à l'aide de règles de travail.

Ce maintien de l'ordre va permettre de :

- Garder la zone propre et rangée.
- Mettre en évidence les anomalies grâce à du contrôle visuel.

Cette standardisation va permettre d'améliorer l'efficacité du vide de ligne, car il sera plus simple de détecter la présence anormale de produit dans la zone.

5) Shitsuke : respecter et améliorer les standards

Un suivi doit être réalisé afin de s'assurer de l'application de la méthode dans la zone

Ce suivi aura pour objectifs de s'assurer du bon suivi des règles mises en place, de résoudre en groupe les problèmes majeurs, d'impliquer l'ensemble du personnel dans la démarche et également d'organiser le travail en équipe.

Cette dernière étape est surtout une étape d'amélioration continue de cette méthode 5S. Elle permet d'améliorer les règles mises en place, afin de les rendre plus efficaces.

E) Matériel

a) Nettoyage du matériel

Comme pour les locaux, selon les BPF chapitre 3 « Locaux et Matériel », il faudra s'assurer que ce nettoyage ne soit pas une source de contamination pour le produit, mais également qu'il permette d'éviter la contamination d'un autre produit par rétention.

Le processus de nettoyage des équipements doit être procéduré et le personnel doit être formé à sa réalisation.

Afin de faciliter ce nettoyage, il est recommandé de mettre en place un système de nettoyage automatique des équipements sur place ou Cleaning In Place. Ce système intègre directement un processus de nettoyage à l'équipement, ce qui va faciliter le nettoyage de l'équipement. Ce système peut être accompagné d'un système de séchage automatisé sur place.

Une bonne réalisation du nettoyage est la continuité du processus de validation du nettoyage. Cela va permettre de limiter le risque de contamination croisée par rétention de produit sur le matériel.

b) Organisation du matériel

Il sera également nécessaire d'installer le matériel dans les zones de production selon l'ordre logique des opérations de fabrication, afin que les produits suivent un flux simple et logique, limitant les confusions et réduisant donc le risque de contamination croisée par mix-up.

Ainsi les BPF recommandent dans le chapitre 3 « Locaux et Matériel » que le matériel soit installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.

c) Choix des équipements

Il faudra choisir soigneusement les équipements mis en place sur une ligne de production afin que ceux-ci n'interagissent pas avec le produit.

En effet, il est indiqué dans le chapitre 3.40 des BPF que « le matériel de production ne doit présenter aucun risque pour les produits. Il faut également s'assurer que les surfaces en contact

avec les produits ne réagissent pas avec eux, qu'elles ne les absorbent pas et qu'elles ne libèrent pas d'impuretés pouvant affecter la qualité du produit. »

Le choix du type de matériel va permettre de limiter le risque de contamination croisée par rétention de produit sur les équipements.

d) Utilisation de matériel à usage unique

Il est également recommandé d'utiliser dans certains cas du matériel à usage unique. L'usage de ce type de matériel aura toute son importance lors de la manipulation d'un produit pouvant adhérer à ce matériel, et entraîner une rétention potentielle. Par l'utilisation de ces ustensiles à usage unique, on va donc limiter le risque de contamination croisée par rétention.

L'utilisation de ce type de matériel peut également permettre d'éviter le risque de contamination par transfert mécanique.

En effet, il peut être demandé d'utiliser en salle de pesée des spatules à usage unique afin de peser les matières premières nécessaires à la production. L'usage de ce type de spatules va permettre d'éviter de contaminer un produit avec un autre par l'usage d'une même spatule pour peser deux produits distincts.

e) Mise en place de contrôles en cours de fabrication à l'étape de conditionnement (In Process Controls)

Il est recommandé de mettre en place des contrôles en cours de fabrication à l'étape de conditionnement. Ces contrôles vont permettre de vérifier le produit tout au long de la ligne de conditionnement.

Ces contrôles doivent permettre de contrôler :

- L'apparence générale du conditionnement
- La présence de tous les éléments de conditionnement
- L'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects ;
- L'exactitude des surimpressions
- Le fonctionnement correct des contrôles de ligne

Ces contrôles peuvent être réalisés avec l'aide de différents moyens technologiques, comme l'utilisation de caméras, de lecteurs de code barre, de lecteurs de code Data Matrix, de détecteurs et d'écrans de contrôle

Ces contrôles vont permettre de limiter le risque de contamination croisée par mix-up lors du conditionnement.

V. Exemples de contaminations croisées :

1. Retrait de lot de vaccins, GSK, Saint Amand, 2009

En 2009, le site de GSK Saint Amand a dû réaliser le retrait de deux lots de vaccins.

En effet, un médecin s'est rendu compte que le numéro de lot imprimé sur l'étui contenant la seringue était différent de celui imprimé sur la seringue.

Les lots ont été retirés du marché le 27 Mars 2009.

A) Processus

Ces 2 lots ont été conditionnés l'un après l'autre sur la même ligne de conditionnement, la ligne PVCx5.

Il y avait sur cette ligne des moyens de contrôles permettant de gérer le risque de contamination croisée, un schéma de cette ligne de production est présent en Annexe 5 :

- Caméra présente afin de contrôler les mentions variables imprimées sur la seringue.
- Une cellule de détection va vérifier que la seringue présente le bon anneau de couleur (chaque produit a un anneau de couleur différente sur sa seringue)
- Caméra présente afin de contrôler la présence du piston, du dispositif anti retour, du bouchon, de l'étiquette et du nombre de seringues mises dans le blister.
- Caméra présente afin de lire le code barre affiché sur la notice et s'assurer qu'il s'agisse de la bonne notice
- Caméra présente afin de vérifier les mentions variables imprimées sur l'étui.
- Caméra présente afin de vérifier la vignette.

Suite à ce processus de conditionnement, les étuis sont amenés sur le système « Domino » afin d'imprimer le prix. Cette opération a lieu dans la même zone de fabrication, sur une machine différente.

Il faut savoir qu'il ne peut y avoir de conditionnement d'un lot sur la PVCx5 et en même temps impression des prix d'un autre lot sur la Domino, il ne peut y avoir qu'un seul et même lot dans cette zone de fabrication.

La réalisation du vide de ligne comporte la ligne PVCx5 et la Domino pour cette zone de fabrication. Ce vide de ligne est conforme car concerne une zone de production commune.

B) Investigation

Suite à une investigation, ils se sont rendus compte que les 2 lots impactés proviennent du même lot de composés intermédiaires, le lot XXXXX059A.

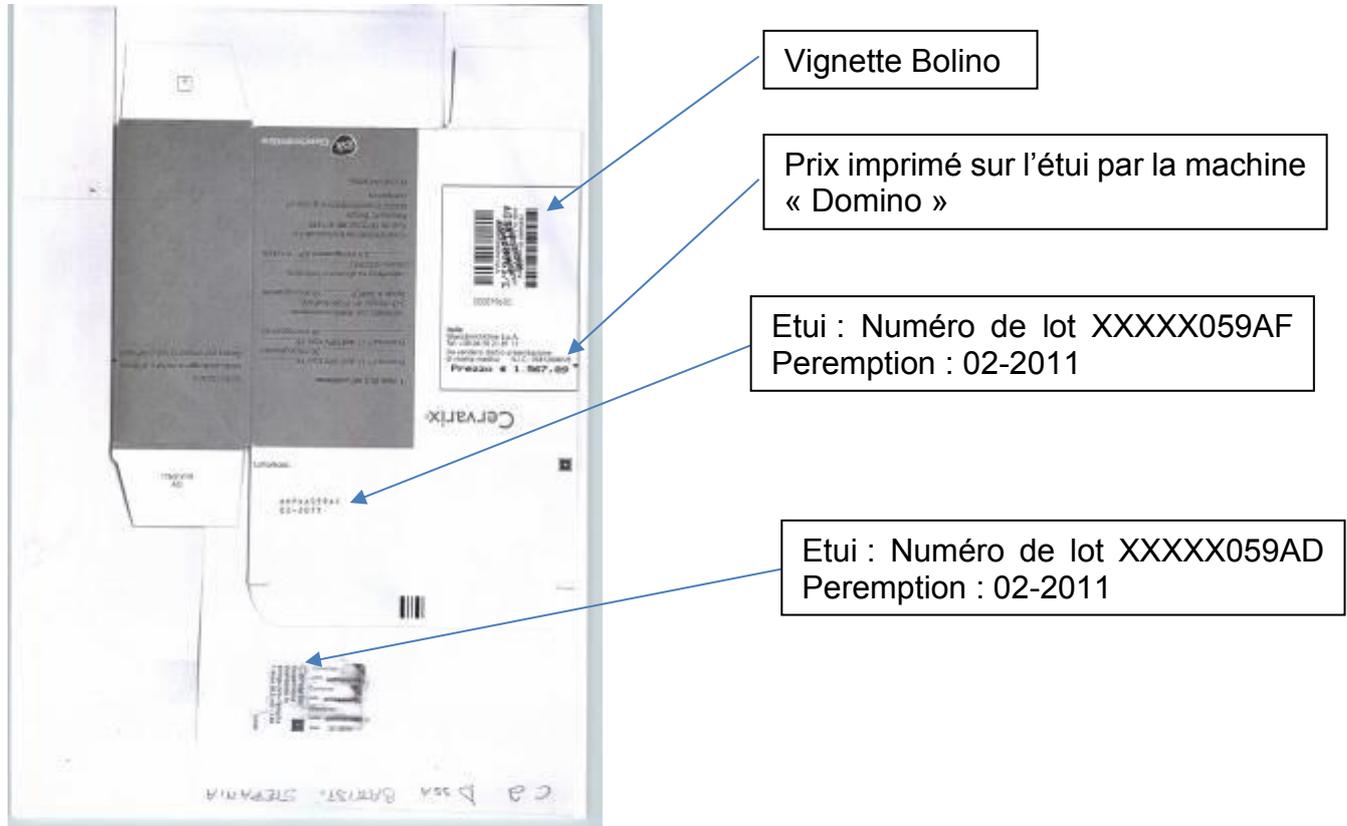


Figure 12 Scan de l'étui et de l'étiquette de la seringue à l'origine du retrait de lot (GSK)

Ces 2 lots ont été conditionnés l'un après l'autre sur la ligne PVCx5.

Il s'agit maintenant de comprendre ce qui a pu se passer durant la production de ces 2 lots.

On sait que lors de la production du lot XXXXX059AD, le système Domino, système assurant l'impression des prix sur les étuis est tombé en panne. Le conditionnement de ce lot a donc été arrêté en attendant la réparation du système Domino. Les 5 cartons contenant des étuis sur lesquels l'impression n'a pas été réalisée ont été stockés.

Le lot XXXXX059AF a été conditionné le même jour que le lot 059 AD, le système Domino était toujours en panne, l'ensemble du lot conditionné a donc été stocké en attendant la réparation de la machine.

Les 2 lots sont passés sur la Domino afin d'imprimer le prix sur leurs étuis le 12 décembre, un vide de ligne a été réalisé entre ces deux lots.

Voici une ligne du temps expliquant l'enchaînement de la production de ces 2 lots :

Du 1er au 3 decembre 2018

PVC X5 (lot XXXXX059 AD)
Total :9976 Etuis
250 Cartons

Problème : panne du système Domino après le carton n°245, décision d'arrêter le conditionnement à ce stade, et de réaliser l'impression du prix des cartons restant plus tard

Le 3 décembre 2018

PVC X5 (batch XXXXX059 AF)
Total : 2413 étuis
61 cartons

Conditionnement après vide de ligne d'un autre lot sans réalisation de l'étape d'impression du prix sur le système Domino
Le système Domino a été réparé le 12 décembre 2018

Le 12 decembre 2018

Batch XXXXX059 AD :
Cartons n° 246-247-248-249-250
176 cartons

Impression du prix sur les étuis des cartons 246 à 250

Le 12 decembre 2018

Batch XXXXX059 AF :
2413 Etuis
61 cartons

Impression des prix sur les étuis du lot XXXXX059 AF

Figure 13 Ligne du temps expliquant l'enchaînement de la production des 2 lots (GSK)

Lors de l'investigation, ils se sont rendus compte que les opérateurs préparaient en fin de lot des étuis vides supplémentaires comportant les mentions variables (numéros de lot, dates de péremption), dans le cas où on ne pourrait imprimer le prix sur les étuis à cause d'un dysfonctionnement du système Domino.

Ainsi, dans le cas où le système Domino tombe en panne, ils ont déjà les étuis préimprimés qu'ils doivent simplement passer dans ce système.

Ils ont pu déterminer la cause racine de ce Mix-up, qui était une confusion des étuis préimprimés lors du stockage.

C) Impact de cette contamination croisée

a) Impact Patient

Il n'y a pas d'impact patient car les deux lots sont issus du même lot de composés intermédiaires. Il y a donc aucun risque pour le patient

b) Impact GMP

Il y a premièrement un impact sur les cartons n°246 à 250 du lot 059 AD, ce qui correspond à 176 étuis de 10 seringues. Ils ont considéré qu'au maximum 10 étuis étaient concernés par ce mix-up, mais il est plus probable qu'un seul étui soit concerné.

Il y a ensuite un impact potentiel sur le lot 059 AF. En effet, étant donné qu'ils considèrent qu'il y a eu potentiellement 10 étuis impactés par ce mix-up au sein du lot 059 AD, ces étuis peuvent avoir été utilisés lors du conditionnement du lot 059 AF.

Il n'y a pas d'impact sur d'autres lots produits en amont.

Il n'y a pas d'impact sur des lots produits après, car le système Domino a été réparé.

D) Actions correctives et préventives mises en place

a) Rappel de lot

Le lot XXXXX059 AD a été rappelé du marché et plus de 8000 doses ont pu être récupérées après retrait des étuis et vaccins défectueux.

Le lot XXXXX059 AF a été rappelé du marché, et l'entièreté du lot a pu être récupéré après retrié, aucune contamination n'a été détectée.

b) Actions correctives et préventives locales

Suite à cette contamination croisée, il a été décidé de:

- Interdire la préimpression d'étuis.

- En cas de panne du système Domino, d'attendre la réparation de la machine puis finir l'opération de conditionnement afin de terminer le lot démarré.

- Rédiger une procédure concernant les actions à réaliser en cas de panne.

Suite à cette contamination croisée, une communication a été faite à l'ensemble des employés du site afin de les sensibiliser à la problématique qu'est le mix-up.

Des formations ont été mises en place pour améliorer la compréhension de cette problématique.

2. Retrait de lot de Furosémide (contamination croisée avec du Zopiclone, TEVA, 2013)

A) Historique

Le 07 juin 2013, l'ANSM a communiqué le rappel de 2 lots de Furosémide provenant du laboratoire TEVA.¹⁷

Ce rappel a été effectué suite à la découverte de comprimés de Zopiclone 7,5mg dans le lot de Furosémide 40mg.

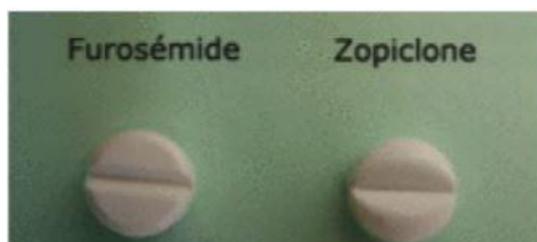


Figure 14 Comprimés de Furosémide et Zopiclone (ANSM, Retrait de lots 07/06/2013)

Le 09 Juin 2013, suite à deux signalements de pharmacovigilances, dont un décès d'un patient d'un œdème aigu du poumon ayant pris du Furosémide provenant d'un des lots incriminés, l'ANSM confirme l'hypothèse d'une substitution de comprimés de Furosémide par des comprimés de Zopiclone.

Le 10 Juin 2013, l'ANSM a communiqué le rappel par précaution de tous les lots de Furosémide présents sur le marché.

Ainsi, il est demandé à l'ensemble des patients de rapporter leurs boîtes de Furosémide dans les pharmacies.

L'ANSM a également réalisé une inspection sur le site de conditionnement de TEVA afin de s'assurer qu'il n'y ait pas de défauts lors du conditionnement de ces comprimés.

Cette inspection n'a pas permis de montrer de défauts dans le processus de conditionnement chez TEVA.

Il a été demandé à TEVA de contrôler avec présence d'un Huissier l'ensemble des boîtes de Furosémide des lots retirés du marché afin d'estimer l'ampleur de la non-conformité

Suite à l'investigation, l'ANSM n'a pas pu démontrer qu'il y avait présence de comprimés de Zopiclone dans les Blisters.

Le 20 juin 2013, l'état d'alerte concernant le Furosémide a été levé.

L'ensemble des communiqués de l'ANSM se trouvent en Annexe 06.

B) Origine du rappel de lot

Le 07 juin 2013, une femme âgée, fatiguée et dans un état affaibli a rapporté à sa pharmacie une plaquette de Furosémide, et a indiqué qu'il y avait peut-être un problème concernant son blister, car elle se sentait « fatiguée ».

Le pharmacien a pensé qu'il y avait présence d'un comprimé de Zopiclone dans le blister et a alerté l'ANSM, ce qui a entraîné le retrait des 2 premiers lots de Zopiclone.

La première hypothèse était que la patiente avait pour habitude de remettre dans le blister les comprimés non utilisés lors de la préparation de son pilulier. Cette personne a par inadvertance placé un comprimé de Zopiclone TEVA dans le blister du Furosémide TEVA.

Suite à des analyses réalisées sur ce Blister, aucune trace de Zopiclone n'y a été découverte. Il s'agissait donc d'une fausse alerte. Le décès du patient était donc sans lien avec une contamination croisée

3. Autres exemples de contaminations croisées

A) Retrait de lot de Lexomil 6mg

En Mai 2005, le lot F1400 de Lexomil¹⁸ 6mg, anxiolytique de la famille des benzodiazépines, a été retiré du marché car les comprimés étaient légèrement sous-dosés en Lexomil et contenaient une dose de quelques milligrammes d'amitriptyline qui est le principe actif du Laroxyl, un antidépresseur imipraminique.

L'Afssaps a recommandé aux patients ayant des tubes de Lexomil ayant ce numéro de lot de les rapporter en Pharmacie.

B) Retrait de lot de Bricanyl LP 5mg

En Novembre 2007, les lots 76912 et 76914 de Bricanyl¹⁹ LP 5 mg, bronchodilatateur utilisé dans le cadre du traitement de l'asthme, ont été retirés du marché.

Lors du conditionnement d'un autre lots, ils se sont rendus compte que certains comprimés présentaient des tâches. Des analyses complémentaires ont révélées la présence de Naproxène dans ces comprimés. Le Naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé dans le cadre du traitement des douleurs faibles ou modérées, de la fièvre, l'inflammation et des arthralgies.

Le lot 76914 a été distribué uniquement chez les grossistes et a donc pu être récupéré rapidement.

Le lot 76912 a lui été distribué en officine et à l'hôpital. Aucun effet indésirable n'a été rapporté concernant cette contamination croisée.

VI. Conclusion

En conclusion, la gestion du risque de contamination croisée est primordiale afin de s'assurer de la qualité du produit délivré au patient.

Afin de maîtriser ce risque, il est nécessaire de mettre en place un système de gestion du risque qualité qui sera utilisé dès la conception des installations, et tout au long du cycle de vie du médicament afin de contrôler ce risque. Ce système va s'organiser autour d'outils permettant d'identifier puis d'évaluer le risque. Ces outils vont ensuite permettre de déterminer et mettre en place des actions visant à réduire, limiter ou éliminer ce risque. Enfin, un système de revue du risque sera mis en place afin de faire le suivi des risques potentiels et de prendre en compte les connaissances et l'expérience acquise depuis la réalisation de l'analyse de risque pour réduire, limiter ou éliminer un risque.

Une fois le risque identifié et évalué, il faudra mettre en place des mesures techniques et organisationnelles dans le but de le maîtriser. Ces mesures concerneront un grand nombre de sujets : la qualité de la matière première, la gestion de la main d'œuvre, la conception des locaux, les méthodes à suivre ainsi que le choix du matériel nécessaire. Elles vont permettre de s'assurer de la qualité du produit tout au long du circuit de fabrication, de la matière première provenant du fournisseur au produit fini délivré au patient.

Afin de réduire ce risque, il est d'une importance majeure actuellement de se tourner vers l'outil informatique ainsi que vers les nouvelles technologies. Ces outils vont nous permettre de contrôler à toutes les étapes ce qui a été réalisé, et vont faciliter le suivi des produits. Ce qui passe dans un premier temps par la mise en place de moyens de contrôles sur les lignes, par l'utilisation de lecteurs de code barre, lecteurs de code data matrix qui vont permettre d'identifier les matières utilisées. Ces outils vont également permettre de réduire le nombre d'« erreurs humaines » pouvant entraîner une contamination croisée. On peut prendre pour exemple la mise en place d'un dossier de lot électronique. Ce dossier va faciliter les échanges de documents, et limiter la confusion dans les documents.

La lutte contre la contamination croisée demeure une priorité absolue pour l'Industrie Pharmaceutique. Tous les outils disponibles doivent être utilisés pour limiter cette contamination et donc mieux protéger l'utilisateur final : le patient.

VII. Bibliographie

1. Agence Nationale de Sécurité du Médicament ; Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, France, Décembre 2016
2. Agence Française de Normalisation, Norme ISO 14644, France, Février 2016
3. ASPEC, Introduction à la maîtrise de la contamination, www.aspec.fr/normes/maitrise-de-la-contamination, consulté le 25 novembre 2018.
4. Trehel C, Gestion du risque de contamination croisée en Industrie Pharmaceutique (Thèse d'exercice) Bordeaux, France, Université de Bordeaux , 2015, pages 16, 79 et 80.
5. Armandou JP ; Barthelemy JP ; Bellity S ; Bottiau C; Chemtob C ; Cherrier G ; Combet M; Gestion du risque de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique : Approches méthodologiques dans le cadre de « Bonnes Pratiques de Fabrication » françaises et européennes (C.E.E et P.I.C), France, 1993.
6. International Conference of Harmonization, ICH Q9, Bonnes Pratiques de Fabrication Partie III, Décembre 2016.
7. Qualité Online, Dossier AMDEC Processus, consulté le 15 Février 2019, www.qualiteonline.com/dossier-18-amdec-processus.html
8. Procédure de « Gestion des analyses de risques », Glaxo Smith Kline Saint Amand les eaux, Août 2018.
9. Mayer M, Methods and tools of quality risk management, Maas&Peither GMP Publishing, Décembre 2018, pages 1 à 23.
10. Agence Française de Normalisation, Norme EN 1822-1 Filtres à air à haute efficacité (EPA, HEPA et ULPA) - Partie 1 : classification, essais de performance et marquage, janvier 2010.
11. Flechl H, Air Handling Technology, Maas&Peither GMP Publishing, Décembre 2018, pages 1 à 63.
12. Nuhn A, Material Flow, Personal Flow and Layout, Maas&Peither GMP Publishing, Décembre 2018, pages 1 à 5.
13. Gausepohl C, Packaging Process, Maas&Peither GMP Publishing, Décembre 2018, pages 1 à 22.
14. Bertin D, Filtration de l'air en salle propre , Salles Propres, n°83, Decembre 2012, pages 28 à 33
15. Hiob M, Cleaning Validation, Maas&Peither GMP Publishing, Décembre 2018, pages 1 à 32.
16. Caberlon C, Formation à la méthode 5S, Scenaris, 2011, consulté le 5 Février 2019 http://www.scenaris.com/pdf/les_5s.pdf.
17. ANSM, Historique d'une alerte résolue : Furosémide Teva 40mg, comprimé sécable, 2013, consulté le 15 février 2019 ;[www.ansm.sante.fr/Dossiers/Furosemide-Teva-40-mg-comprime-secable/Historique-d-une-alerte-resolue-Furosemide-Teva-40-mg-comprime-secable/\(offset\)/0](http://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Furosemide-Teva-40-mg-comprime-secable/Historique-d-une-alerte-resolue-Furosemide-Teva-40-mg-comprime-secable/(offset)/0).
18. ANSM, Lexomil® 6 mg : retrait d'un lot défectueux (F1400), consulté le 20 mars 2019 <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Lexomil-R-6-mg-retrait-d-un-lot-defectueux-F1400>
19. ANSM, Retrait de lots de Bricanyl LP 5mg, comprimés - ASTRA ZENECA, consulté le 20 mars 2019, <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Retrait-de-lots-de-Bricanyl-LP-5mg-comprimes-ASTRA-ZENECA>

Annexes :

6) Annexe 01 : Protocole de réalisation d'une analyse de risque AMDEC

JOURNAL DES MODIFICATIONS		
VERSION	MODIFICATION	RAISON DE LA MODIFICATION
01		

Ecrit par	Revue par	Revue par	Revue par	Approuvé par
Nom / Fonction	Nom / Fonction	Nom / Fonction	Nom / Fonction	Nom / Fonction
Service Date : Signature :	QA Système Date : Signature :	Services impactés Date : Signature :	Services impactés Date : Signature :	Services impactés Date : Signature :

Table des matières

- 1) But – Domaine d'application
- 2) Objectif
- 3) Méthodologie: Evaluation des défaillances
- 4) Conclusion
- 5) Documents de référence
- 6) Table des annexes

1) But – Domaine d'application

Ce document présente l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité), liés à l'équipement « Nom de l'équipement », relatifs à « utilisation de l'équipement »

L'analyse de risque a été réalisée proactivement conformément au chapitre 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication en utilisant les outils proposés par l'ICH Q9.

2) Objectif

L'objectif du document est d'identifier, d'évaluer et de contrôler des risques potentiels induits par l'équipement analysé. Le processus de gestion des risques de la qualité est aussi la base pour déterminer l'ampleur des mesures techniques et organisationnelles nécessaires à la maîtrise des risques.

3) Méthodologie : Evaluation des défaillances

La construction de l'AMDEC et sa mise à jour a été réalisée les XX/XX/XXXX, XX/XX/XXXX, XX/XX/XXXX par une équipe pluridisciplinaire composée de :

- Nom du membre et son poste

L'évaluation des modes de défaillances est réalisée sur base d'analyse fonctionnelle de l'équipement et de l'analyse des différents composants de chaque fonction.

L'évaluation des modes de défaillances est présentée en annexe 01

Critères de cotation

L'évaluation des modes de défaillances est basée sur un système de multiplication de la détection par la gravité et par l'occurrence

$$\text{Score} = \text{DETECTION} \times \text{GRAVITE} \times \text{OCCURRENCE}$$

Définition des critères de détection :

Niveau	Définition
X	Détection certaine (Contrôle à 100%)
X	Détection probable (Contrôle par échantillonnage suivant normes)
X	Détection incertaine (Difficilement décelable)
X	Détection impossible (Absence de contrôle)

Définition des critères de gravité :

Niveau	Définition
X	Arrêt de production inférieur à 10 minutes Intervention seulement du conducteur de la machine
X	Arrêt de production compris en 10 et 30 minutes Intervention de la maintenance
X	Arrêt de production compris entre 30 minutes et 2 heures Remplacement du matériel défectueux par la maintenance
X	Arrêt de production supérieur à 2 heures ou intervention du constructeur sur la machine
X	Problèmes potentiels de sécurité pour le personnel de production

Définition des critères d'occurrence :

Niveau	Définition
X	Moins d'une fois par an
X	1 à 2 fois par an
X	Quelques fois par mois
X	Quelques fois par semaine
X	Quelques fois par jour

Définition des zones de mise en place de plan d'action :

Plage de score	Définition
X-X	Zone acceptable. Absence de nécessité de mise en place d'action
X-X	Zone médiane : Plan d'action à mettre en place
X-X	Zone élevée : Plan d'action à mettre en place de façon prioritaire

4) Conclusion

Dans le cadre de l'ICH Q09, le changement proposé a été évalué par une équipe pluridisciplinaire sur base d'une analyse de risque qui a permis d'identifier, d'évaluer et de proposer les mesures techniques et organisationnelles nécessaires pour maîtriser les risques induits par ce changement.

La cotation des causes potentielles des risques sur « Nom de l'équipement », montre XX risques répartis dans les zones suivantes :

Niveau	Nombre de risque
Zone acceptable	XX
Zone médiane	XX
Zone élevée	XX

Les actions de mitigation sont présentées dans la matrice des risques (Cf. annexe 02)

Après mise en place des actions de mitigation, les risques seront répartis de la manière suivante :

Niveau	Nombre de risque
Zone acceptable	XX
Zone médiane	XX
Zone élevée	XX

(Diminution, maintien ou augmentation) du score total des risques de XX% par rapport à la situation initiale.

5) Documents de référence

Référence des documents	Titre
Ex : LSOP, Guideline	

6) Table des annexes

Référence des documents	Titre
Annexe 01	Matrice d'AMDEC (XX pages)
Annexe 02	Plan d'action de mitigation (XX pages)
Annexe XX	

7)

8)

9) Annexe 02 : Tableau de synthèse des résultats d'une analyse de risque AMDEC

JOURNAL DES MODIFICATIONS		
VERSION	MODIFICATION	RAISON DE LA MODIFICATION
01		

Ecrit par	Revue par	Revue par	Revue par	Approuvé par
Nom / Fonction	Nom / Fonction	Nom / Fonction	Nom / Fonction	Nom / Fonction
Service Date : Signature :	QA Système Date : Signature :	Services impactés Date : Signature :	Services impactés Date : Signature :	Services impactés Date : Signature :

Table des matières

- 1) But – Domaine d’application
- 2) Objectif
- 3) Méthodologie: Evaluation des risques
- 4) Conclusion
- 5) Documents de référence
- 6) Table des annexes

1) But – Domaine d'application

Ce document présente l'analyse des risques **Qualité, EHS et Supply chain**, liés à « ... », relatifs à « **le pourquoi du projet** »

L'analyse de risque a été réalisée proactivement conformément au chapitre 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication en utilisant les outils proposés par l'ICH Q9.

2) Objectif

Elle permet d'identifier, évaluer et contrôler les risques qualité potentiels induits par le changement proposé. Le processus de gestion des risques de la qualité est aussi la base pour déterminer l'ampleur des mesures techniques et organisationnelles nécessaires pour maîtriser les risques du changement proposé.

3) Méthodologie : Evaluation du risque

L'évaluation des risques a été réalisée les **XX/XX/XXXX, XX/XX/XXXX, XX/XX/XXXX** par une équipe pluridisciplinaire composée de :

- **Nom du membre et son poste**

L'évaluation des risques est réalisée sur base de « **citer la méthodologie utilisée (6M ; Brainstorm ; ...)** »

L'évaluation des risques est présentée en annexe 01

Critères de cotation

L'évaluation des risques est basée sur un système de multiplication de la gravité par l'occurrence.

$$\text{Score} = \text{GRAVITE} \times \text{OCCURRENCE}$$

Définition des critères de gravité

Niveau	Définition
X	Absence d'impact
X	A définir lors des réunions d'évaluation
X	A définir lors des réunions d'évaluation
X	A définir lors des réunions d'évaluation
X	A définir lors des réunions d'évaluation

Définition des critères d'occurrence

Niveau	Définition
X	Moins d'une fois par an (Rare)
X	1 à 2 fois par an (Improbable)
X	Quelques fois par mois (Possible)
X	Quelques fois par semaine (Potentiel)
X	Quelques fois par jour (Presque certain)

Les risques, selon la matrice en lien avec la LSOP locale 9000012348 : Management des risques, sont classés selon la grille suivante

Plage de score	Définition
X-X	Zone Acceptable. Absence de nécessité de mise en place d'action
X-X	Zone mediane : Plan d'action à mettre en place
X-X	Zone élevée : Plan d'action à mettre en place de façon prioritaire

4) Conclusion

Dans le cadre de l'ICH Q09, le changement proposé a été évalué par une équipe pluridisciplinaire sur base d'une analyse de risque qui a permis d'identifier, d'évaluer et de proposer les mesures techniques et organisationnelles nécessaires pour maîtriser les risques induits par ce changement.

La cotation des causes potentielles des risques sur « Nom de l'analyse », montre XX risques répartis dans les zones suivantes :

Niveau	Nombre de risque
Zone acceptable	XX
Zone médiane	XX
Zone élevée	XX

Les actions de mitigation sont présentées dans la matrice des risques (Cf. annexe 02)

Après mise en place des actions de mitigation, les risques seront répartis de la manière suivante :

Niveau	Nombre de risque
Zone acceptable	XX
Zone médiane	XX
Zone élevée	XX

(Diminution, maintien ou augmentation) du score total des risques de XX% par rapport à la situation initiale.

5) Documents de référence

Référence des documents	Titre
Ex : LSOP, Guideline	

6) Table des annexes

Référence des documents	Titre
Annexe 01	Matrice d'analyses de risque (XX pages)
Annexe 02	Plan d'action de mitigation (XX pages)
Annexe XX	

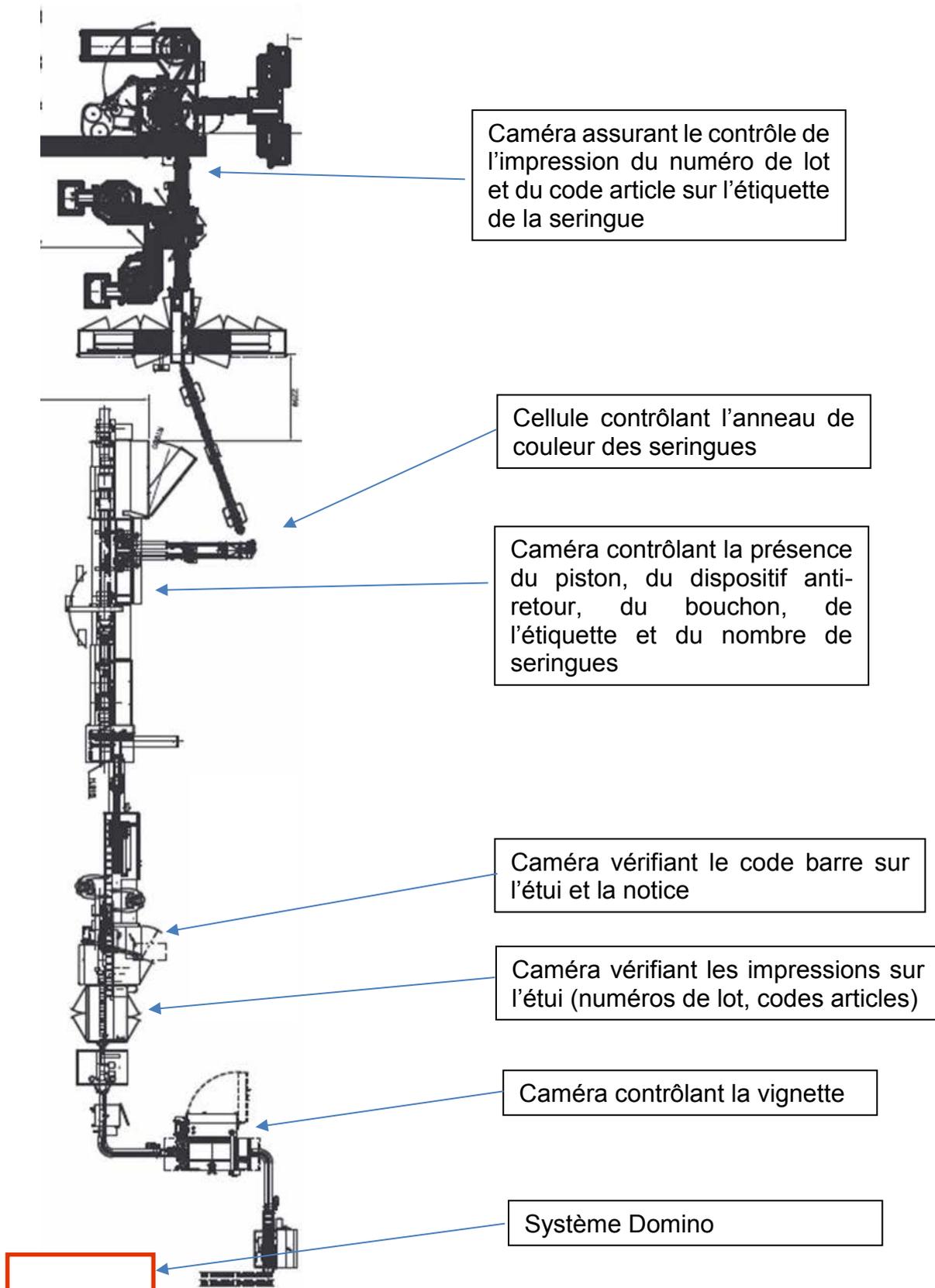
11)Annexe 04 : Tableau de synthèse des résultats d'une analyse de risque par scoring (GSK)

ANALYSE DES RISQUES
"Nom de l'analyse"

ANNEXE 01 - VERSION XX

AR-XXX-ZZ	EVALUATION INITIALE										EVALUATION SUITE MITIGATION				
	ID de d'identification de risque	Famille de risque (Salaire GRI)	Titre	Cause(s) racine(s)	Effet(s) indésirable(s)	Contrôle(s) en place	Quantité	Fréquence	Score initial	Actions de prévention	Responsabilité	Déjà	Quantité	Fréquence	Score initial
01									0						0
02									0						0
03									0						0
04									0						0
05									0						0
06									0						0
07									0						0
08									0						0
09									0						0
10									0						0

12)Annexe 05 : Moyens de contrôle en place sur la Ligne PVCx5



13)Annexe 06 : Communiqués de l'ANSM ,rappel de lots, Furosémide

Le 7 juin 2013

Communiqué

Furosémide TEVA 40 mg, comprimé sécable : rappel de 2 lots de médicaments Vente bloquée dans toutes les pharmacies dès ce soir

A la suite d'un problème de conditionnement de boîtes de Furosémide TEVA 40 mg, médicament diurétique, certains comprimés ont pu être remplacés par des comprimés d'un somnifère (zopiclone également appelé Imovane). La décision de rappel des 2 lots par l'ANSM est consécutive à ce problème de conditionnement. Il s'agit des lots Y175 (date d'expiration : 08/2015) et Y176 (date d'expiration : 08/2015), 95 000 boîtes par lots. Leur vente a été bloquée dès ce soir en collaboration avec le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP).

Les patients traités par du furosémide TEVA 40 mg (spécialité générique du Lasilix) doivent cesser de prendre ce médicament dès maintenant. Ils doivent rapporter leurs boîtes dès le samedi 8 juin à leur pharmacien qui leur remettra une nouvelle boîte de traitement.

Vous pouvez dès maintenant contacter le Numéro vert : 0800 51 34 11

Si vous avez un membre de votre famille, un voisin, ou un ami traité par Furosémide ou Lasilix, vous devez le contacter le plus rapidement possible afin de :

- s'assurer de son état de santé ;
- lui transmettre l'information contenue dans ce communiqué.

La zopiclone (Imovane) est un somnifère qui induit en quelques minutes une somnolence puis le sommeil. Son effet dure quelques heures, parfois un ou deux jours chez les personnes âgées ou sensibles. Il ne présente pas d'autres risques immédiats que ceux directement liés à son action somnifère.

Ces risques sont notamment :

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

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

L'arrêt du traitement par Furosémide peut entraîner une augmentation des œdèmes ou leur récurrence ou favoriser une poussée d'insuffisance cardiaque. Il est donc nécessaire que les patients concernés se rendent chez leur pharmacien dès le samedi 8 juin.

FUROSEMIDE TEVA 40 mg : l'ANSM actualise son point d'information suite à la médiatisation d'un décès d'un patient prenant ce traitement et confirme le rappel de deux lots Y175 et Y176.

L'ANSM a été avertie ce matin de l'ouverture d'une enquête judiciaire à Marseille suite au décès d'une personne âgée de 91 ans dont le traitement comportait entre autres du Furosémide TEVA. A ce stade, les informations dont l'agence dispose indiquent que le patient prenait des comprimés issus d'une boîte en provenance d'un des lots concernés par le rappel effectué hier. Il n'est pas possible d'établir un lien de causalité entre le décès de ce patient et le problème de conditionnement signalé sur la base des éléments dont l'ANSM dispose actuellement. L'ANSM a effectué vendredi après midi un rappel de lots indiquant que pour deux lots Y175 et Y176 de Furosémide TEVA, suite à l'identification d'un problème de conditionnement, des comprimés de Furosémide pouvaient être remplacés ponctuellement dans les blisters par des comprimés de Zopiclone. Cette substitution pouvait entraîner un risque de somnolence pour le patient (le zopiclone est un somnifère) mais également un manque d'effet diurétique (qui est l'effet recherché avec le Furosémide).

Un rappel de lot a été effectué immédiatement vers les pharmacies par le canal habituel du dossier pharmaceutique en collaboration avec le laboratoire TEVA et le conseil national de l'ordre des pharmaciens.

L'information a été mise en ligne sur le site Internet de l'agence puis par communiqué de presse vers les médias qui l'ont largement reprise et relayée.

L'ANSM rappelle que les patients qui se sont vus délivrés du Furosémide TEVA des deux lots Y175 et Y176 ne doivent pas les utiliser. Ils doivent les ramener immédiatement à la pharmacie pour se voir délivrer une autre boîte de Furosémide. S'ils ont un doute sur le lot concerné, ils peuvent ramener les boîtes de Furosémide TEVA. Les autres spécialités contenant du Furosémide dont le Lasilix ne sont pas concernées.

Une inspection du site de conditionnement sera diligentée par l'agence dès lundi pour identifier la cause de l'erreur.

Le numéro vert du laboratoire 0 800 51 34 11 qui a été ouvert vendredi 7 juin 2013 reste actif.

Information complémentaire : les boîtes de Furosémide TEVA concernées contiennent les blisters habituels. Les comprimés contenus dans ces blisters sont dans les deux cas des comprimés ronds, blancs et sécables qui sont différents sur leur face recto (voir photo ci-dessous).



Contact presse : presse@ansm.sante.fr

10 juin 2013

Communiqué

Par mesure de précaution, l'ANSM demande aux patients qui détiennent du Furosémide Teva 40 mg (quel que soit le numéro de lot de leur boîte) de le rapporter chez le pharmacien

Par mesure de précaution, l'ANSM demande aux patients de rapporter chez leur pharmacien toutes les boîtes de Furosémide Teva 40 mg qui leur auraient été délivrées, sans distinction de numéro de lots. Cette nouvelle mesure intervient après que l'ANSM a reçu lundi matin deux nouveaux signalements de pharmacovigilance (un décès et un cas grave). Pour l'un des cas, le patient semble avoir été traité par le produit incriminé (lots Y175 ou Y176) retiré de la vente vendredi. Des investigations sont encore en cours concernant le dernier signalement, afin de déterminer le lot administré. D'autres signalements sont actuellement à l'étude.

Dès vendredi 7 juin, l'ANSM a procédé au rappel de deux lots de la spécialité Furosemide Teva 40 mg. Ce rappel faisait suite à l'identification d'un problème de conditionnement du médicament : des comprimés de Furosémide 40mg Teva (un diurétique) pouvaient être ponctuellement remplacés par des comprimés de Zopiclone (un somnifère).

Le décès d'un patient traité par Furosémide Teva 40mg a été signalé dimanche matin, sans que le lien de causalité n'ait été établi formellement à ce stade. Une enquête judiciaire a été ouverte.

Deux nouveaux cas de pharmacovigilance portant sur des patients dont le traitement comportait notamment du Furosémide Teva 40 mg ont été signalés lundi matin à l'ANSM. Ces nouveaux éléments conduisent l'ANSM, par mesure de précaution et pour éviter tout risque de confusion sur les numéros de lots concernés, à demander à tous les patients qui détiennent des boîtes de Furosémide Teva 40 mg de les rapporter chez leur pharmacien. Elle rappelle que ce ne sont pas les caractéristiques du médicament qui sont en cause mais un problème industriel lié au conditionnement du médicament, qui a conduit à remplacer le diurétique par un somnifère.

Ce rappel de l'ensemble des lots de Furosemide Teva 40 mg auprès des patients, décidé en accord avec la société Teva, est **une mesure de précaution**.

Les patients traités par furosémide Teva 40 mg doivent se rendre dès que possible à leur pharmacie. Les pharmaciens leur remettront alors un autre médicament à base de furosémide totalement équivalent afin que leur traitement diurétique soit poursuivi.

Un numéro vert a été ouvert par les laboratoires Teva à la demande de l'ANSM : 0800 51 34 11
Il est ouvert au public 24h/24.

Par ailleurs, en lien avec l'ANSM, l'Ordre des pharmaciens a demandé aux officinaux d'appeler directement tous les patients à qui ils auraient vendu des boîtes de Furosémide Teva dosé à 40 mg.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement.

Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

11 juin 2013

Communiqué

Furosémide Teva 40 mg : Constats préliminaires de l'inspection conduite par l'ANSM

Les inspecteurs de l'ANSM ont réalisé, lundi 10 et mardi 11 juin 2013, à Sens (Yonne), l'inspection sur le site de conditionnement des lots de Furosémide Teva 40 mg. Les constats préliminaires de l'inspection n'ont pas identifié d'anomalie majeure de fonctionnement du site.

Quatre inspecteurs de l'ANSM ont procédé, depuis lundi, à l'inspection de l'établissement Teva de Sens dans lequel ont été conditionnés les différents lots de Furosémide Teva 40 mg.

Les premières constatations n'ont pas permis d'identifier de défaut dans l'organisation, les pratiques ou les équipements de nature à conduire les autorités sanitaires à interrompre l'activité du site. Le Parquet de Paris pôle santé sera informé des résultats de cette inspection afin qu'il examine la nécessité d'une enquête complémentaire permettant d'explorer d'autres pistes.

Une vérification systématique des boîtes de Furosémide Teva 40 mg des lots retirés a été imposée à Teva par l'ANSM. Conduite sous contrôle d'huissier, cette vérification se poursuivra dans les prochains jours et portera sur plusieurs milliers de boîtes, afin d'identifier l'ampleur de la non conformité.

L'ANSM rappelle qu'afin d'éviter toute confusion de la part des patients, en particulier les personnes âgées, l'ensemble des lots de Furosémide Teva 40 mg sont désormais retirés du marché et seront détruits.

Tous les patients concernés sont appelés à rapporter en pharmacie les boîtes de Furosémide Teva 40 mg en leur possession. Ces boîtes seront échangées gratuitement contre le Furosémide d'une autre marque.

Contacts : presse@ansm.sante.fr – Axelle de Franssu - 01 55 87 30 33 – Séverine Voisin - 01 55 87 30 22

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : GRUSON
Prénom : Aurélien

Titre de la thèse : Gestion de la contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique

Mots-clés :

Contamination croisée, Mélange, Rétention, Transfert Mécanique, Transfert aérien, Analyse de risque , Bonnes Pratiques de Fabrication, Vide de ligne, Validation du nettoyage, Gestion des environnements , Formation, Sécurité

Résumé :

Les problèmes de contamination ne sont pas rares au sein de l'industrie pharmaceutique. L'une d'elle, la contamination croisée, concerne l'ensemble du cycle de vie du médicament et consiste en la contamination d'un produit ou d'une matière fabriquée sur le site par un autre produit ou une autre matière utilisée. Afin de contrôler cette contamination, il est nécessaire de mettre en place un système de gestion du risque qualité. Ce système a pour rôle d'identifier les risques de contamination et les évaluer afin que l'on puisse mettre en place des actions correctives ou préventives. Ces actions vont permettre de maîtriser ce risque en le réduisant, en le limitant ou en le supprimant. Il y a différents moyens de maîtriser ce risque. Ces moyens peuvent être techniques ou organisationnels. Il est possible de classer ces moyens en fonction de la méthode des 5M d'Ishikawa : on pourra ainsi distinguer les moyens concernant la gestion des matières premières, la gestion de la main d'œuvre, l'organisation du milieu, l'utilisation des méthodes et du matériel appropriés. Malgré la mise en place de ces moyens de gestion du risque, le risque subsiste toujours. Deux cas concrets survenus dans l'industrie pharmaceutique sont décrits

Membres du jury :

Président : Karrout Youness, Maître de conférences, Lille

Assesseur(s) : Hamoudi Chérifa Mounira, Maître de conférences, Lille

Membre(s) extérieur(s) : Delval François, Pharmacien Responsable, GSK, site de Saint-Amand-les-eaux