THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 05/12/2022 Par Mr PROCUREUR GAETAN

La gestion des risques Qualité :
Application aux risques de mélange (mix-up) de produits semi-finis sur un site de production pharmaceutique

Membres du jury:

Président : Florin-Muschert Susanne, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie – UFR3S, Université de Lille

Assesseur(s): Hamoudi Mounira, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie – UFR3S, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) :

Muniz Marie, Responsable adjoint Qualité, Bracco, Suisse Peltier Marion, Responsable Assurance Qualité Production, Sanofi, Compiègne





Faculté de Pharmacie de Lille 3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille 03 20 96 40 40 https://pharmacie.univ-lille.fr

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines

Directrice Générale des Services

Régis BORDET Etienne PEYRAT Christel BEAUCOURT Olivier COLOT Kathleen O'CONNOR Jérôme FONCEL Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen Dominique LACROIX Premier Vice-Doyen Guillaume PENEL Vice-Doyen Recherche Éric BOULANGER Vice-Doyen Finances et Patrimoine **Damien CUNY** Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires Sébastien D'HARANCY Vice-Doven RH, SI et Qualité Hervé HUBERT Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie Caroline LANIER Vice-Doyen Territoires-Partenariats Thomas MORGENROTH Vice-Doyenne Vie de Campus Claire PINÇON Vice-Doyen International et Communication Vincent SOBANSKI Vice-Doyen étudiant Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

P M M C M G	rédéric atrick lohamed enoît atherine suillaume ean-François	Sciences végétales et fongiques Physiologie Biomathématiques Bactériologie - Virologie Chimie analytique Toxicologie et Santé publique	87 86 27 87 85
M IÉ B N C	Iohamed enoît atherine uillaume	Biomathématiques Bactériologie - Virologie Chimie analytique	27 87 85
E B N C	enoît atherine suillaume	Bactériologie - Virologie Chimie analytique	87 85
N C	atherine	Chimie analytique	85
N G	uillaume	·	
		Toxicologie et Santé publique	86
ENS J	ean-Francois		
	can i idiigolo	Chimie analytique	85
BELLE T	hierry	Pharmacognosie	86
JE N	icolas	Chimie thérapeutique	86
NI M	lohamed	Biomathématiques	26
/EL S	ophie	Biologie cellulaire	87
ELIN R	éjane	Biologie cellulaire	87
K P	atricia	Chimie physique	85
R	égis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
ΓAILLEUX A	nne	Biochimie	87
Y A	nne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
ID N	larie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Z S	evser	Pharmacognosie	86
ERAERT É	ric	Droit et Economie pharmaceutique	86
NN J	uergen	Pharmacotechnie industrielle	85
NN F	lorence	Pharmacotechnie industrielle	85
ID N	icolas	Chimie organique	86
	JE N NI N /EL S ELIN R K P TAILLEUX A Y A ND N Z S ERAERT É ANN J ANN F	JE Nicolas NI Mohamed /EL Sophie ELIN Réjane K Patricia Régis TAILLEUX Anne Y Anne-Catherine ND Marie-Bénédicte Z Sevser ERAERT Éric ANN Juergen ANN Florence	DE Nicolas Chimie thérapeutique NI Mohamed Biomathématiques /EL Sophie Biologie cellulaire ELIN Réjane Biologie cellulaire K Patricia Chimie physique Régis Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol TAILLEUX Anne Biochimie Y Anne-Catherine Droit et Economie pharmaceutique ND Marie-Bénédicte Bactériologie - Virologie Z Sevser Pharmacognosie ERAERT Éric Droit et Economie pharmaceutique NNN Juergen Pharmacotechnie industrielle NNN Florence Pharmacotechnie industrielle

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	восни	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI	Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85

M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX Tel.: 03.20.96.40.40 - Télécopie: 03.20.96.43.64 http://pharmacie.univ-lille.fr L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

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

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

APR : Analyse Préliminaire des Risques

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA: Actions Correctives et Préventives

CCP: Critical Control Point

CCU: Cahier des Charges de l'Utilisateur

FAT: Factory Acceptance Test

FTA: Fall Tree Analysis

HAZOP: HAZard and Operability study

HACCP: Hazard Analysis Critical Control Point

ICH: International Council for Harmonisation

IPC: In Process Control

MAL: Material Air Lock

NEP: Nettoyage En Place

PAL: Personal Air Lock

PSF: Produit Semi-Fini

QC: Qualification de Conception

QI: Qualification de l'Installation

QO: Qualification Opérationnelle

QP: Qualification de Performance

RPN: Risk Priority Number

RRF: Risk Ranking and Filtering

SAT : Site Acceptance Test

TAS: Test d'Acceptation sur Site

TAU: Test d'Acceptation en Usine

URS: User Requirement Specification

Remerciements

Madame Susanne FLORIN-MUSCHERT, présidente de jury, Maître de Conférences en Pharmacotechnie Industrielle,

Qui me fait l'honneur de présider cette thèse,

Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

Madame Mounira HAMOUDI, directrice de cette thèse, Maître de Conférences en Pharmacotechnie Industrielle,

Je tiens à vous remercier pour le suivi de mon travail, et pour les enseignements reçus au cours de mon cursus universitaire de Pharmacie.

Madame Marie MUNIZ, membre du jury, docteure en pharmacie,

Un grand merci pour toute l'aide que tu m'as apportée dans la rédaction de cette thèse. Merci pour ton accompagnement et ta confiance lors de mon alternance. C'est un plaisir de t'avoir eu comme manager.

Madame Marion PELTIER, membre du jury, docteure en pharmacie,

Un grand merci pour ton accompagnement et tes conseils dans la rédaction de cette thèse. Merci de m'avoir accompagné et formé à mon futur métier, c'est un plaisir de continuer de travailler à tes côtés.

Sommaire

Abrév	viations	10
Reme	rciements	11
Liste (des figures	14
Liste (des tableaux	14
Introd	ductionduction	15
Partie	e 1 : La gestion des risques Qualité selon les référentiels Qualité	16
1	Généralités selon les référentiels Qualité	
1	.1 Définition de la Qualité	
1	1.2 Définition du Risque	16
2	Les exigences réglementaires de la gestion des risques Qualité	
2	2.2 Conseil International d'Harmonisation	
3	La gestion des risques Qualité selon l'ICH Q9	21
	3.1 Initiation de la démarche	
3	3.2 Appréciation du risque	
3	3.3 Maitrise du risque	
3	3.4 Communication sur le risque	
3	3.5 Revue du risque	26
Partie	e 2 : Les méthodes de gestions des risques Qualité	27
1	Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité	
	1.2 Méthodologie	
1	1.2 Wethodologie	21
2	Analyse de risque et de sécurité de fonctionnement	
	2.1 Définition	
2	2.2 Méthodologie	32
3	Analyse des dangers et des points critiques pour la maîtrise	
	3.1 Définition	
	3.2 Les sept principes	
3	3.3 Méthodologie	34
4	Analyse Préliminaire des Risques	
	4.1 Définition	
4	4.2 Méthodologie	38
5	Arbre des défaillances	
5	5.1 Définition	
5	5.2 Méthodologie	40

7	6.1	Définition	
7	6.2	Méthodologie	
7			
,	/ A	vantages et inconvénients des méthodes de gestion des risques Qualité	44
Par	rtie 3	: Les moyens mis en place sur un site de conditionnement pharmaceutique pou	ur la
ma	îtrise	des risques de mélange (mix-up)	45
1	Г	Définitions des contaminations croisées et recommandations des Bonnes Pratique	s de
		eation	
	1.1	Définitions des différents types de contaminations	
	1.2	Recommandations sur le contrôle des contaminations croisées par les Bonnes Pratiques de Fabric	ation
		46	
2	2 I	es moyens de maîtrise des risques de mélange (mix-up) sur un site de produc	ction
p		naceutique	
	2.1	Milieu	48
	2.2	Matériel	51
	2.3	Main d'œuvre	54
	2.4	Matières	55
	2.5	Méthodes	56
		mination des comprimés à utiliser pour la qualification de caméra utilisée	e au
con	ditio	nnement	
con		nnement	63 63
		nnement	63 63
	1.1	Annement Généralités Qualification des équipements Définition d'un « pire cas » ou « worst-case »	63 63 65
	1.1	Annement Généralités Qualification des équipements Définition d'un « pire cas » ou « worst-case » Fonctionnement d'une ligne de conditionnement	63 63 65
	1.1	Annement Généralités Qualification des équipements Définition d'un « pire cas » ou « worst-case »	63 63 65
	1.1 1.2 1.3 1.4	Annement Généralités Qualification des équipements Définition d'un « pire cas » ou « worst-case » Fonctionnement d'une ligne de conditionnement	63 63 65 65
1	1.1 1.2 1.3 1.4	Annement Généralités Qualification des équipements Définition d'un « pire cas » ou « worst-case » Fonctionnement d'une ligne de conditionnement Fonctionnement de la caméra.	63 63 65 65 66
1	1.1 1.2 1.3 1.4	Annement Généralités Qualification des équipements Définition d'un « pire cas » ou « worst-case » Fonctionnement d'une ligne de conditionnement Fonctionnement de la caméra. Ctude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification de la caméra.	63 63 65 65 66 68
1	1.1 1.2 1.3 1.4 2 E 2.1	Annement Généralités Qualification des équipements Définition d'un « pire cas » ou « worst-case » Fonctionnement d'une ligne de conditionnement Fonctionnement de la caméra. Ctude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification de la caméra. Objectif de l'étude	63 63 65 66 68
1	1.1 1.2 1.3 1.4 2. F 2.1 2.2	Cénéralités Qualification des équipements Définition d'un « pire cas » ou « worst-case » Fonctionnement d'une ligne de conditionnement Fonctionnement de la caméra Ctude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification de la caméra. Objectif de l'étude Choix de la méthode de détermination des comprimés à utiliser	63 63 63 65 65 66 68 68 69
1	1.1 1.2 1.3 1.4 2. E 2.1 2.2 2.3	Cénéralités Qualification des équipements Définition d'un « pire cas » ou « worst-case » Fonctionnement d'une ligne de conditionnement Fonctionnement de la caméra. Ctude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification de la caméra. Objectif de l'étude. Choix de la méthode de détermination des comprimés à utiliser. Mise en place de l'étude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification.	63 63 65 65 65 66 68 68 69 70
1	1.1 1.2 1.3 1.4 2.1 2.1 2.2 2.3 2.4	Qualification des équipements Définition d'un « pire cas » ou « worst-case » Fonctionnement d'une ligne de conditionnement Fonctionnement de la caméra. Ctude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification de la caméra. Objectif de l'étude. Choix de la méthode de détermination des comprimés à utiliser Mise en place de l'étude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification Établissement des grilles de cotations	63 63 65 65 66 68 68 68 69 70 73
1	1.1 1.2 1.3 1.4 2 E 2.1 2.2 2.3 2.4 2.5 2.6	Cénéralités Qualification des équipements Définition d'un « pire cas » ou « worst-case » Fonctionnement d'une ligne de conditionnement Fonctionnement de la caméra. Ctude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification de la caméra. Objectif de l'étude. Choix de la méthode de détermination des comprimés à utiliser Mise en place de l'étude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification Établissement des grilles de cotations. Création d'une matrice de détermination des comprimés worst-case.	63 63 65 65 65 68 68 69 70 73
2	1.1 1.2 1.3 1.4 2.1 2.2 2.3 2.4 2.5 2.6	Qualification des équipements Définition d'un « pire cas » ou « worst-case » Fonctionnement d'une ligne de conditionnement Fonctionnement de la caméra Ctude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification de la caméra. Objectif de l'étude Choix de la méthode de détermination des comprimés à utiliser Mise en place de l'étude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification Établissement des grilles de cotations Création d'une matrice de détermination des comprimés worst-case Détermination des comprimés worst-case	63 63 65 65 65 68 68 69 70 73 74
2 2 3 4	1.1 1.2 1.3 1.4 2.1 2.2 2.3 2.4 2.5 2.6	Qualification des équipements Définition d'un « pire cas » ou « worst-case » Fonctionnement d'une ligne de conditionnement Fonctionnement de la caméra. Ctude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification de la caméra. Objectif de l'étude. Choix de la méthode de détermination des comprimés à utiliser. Mise en place de l'étude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification Établissement des grilles de cotations. Création d'une matrice de détermination des comprimés worst-case. Détermination des comprimés worst-case.	63 63 65 65 66 68 68 70 73 74
3 4 Con	1.1 1.2 1.3 1.4 2.1 2.2 2.3 2.4 2.5 2.6 3 (C)	Qualification des équipements Définition d'un « pire cas » ou « worst-case » Fonctionnement d'une ligne de conditionnement Fonctionnement de la caméra. Ctude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification de la caméra. Objectif de l'étude. Choix de la méthode de détermination des comprimés à utiliser. Mise en place de l'étude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification. Établissement des grilles de cotations. Création d'une matrice de détermination des comprimés worst-case. Détermination des comprimés worst-case.	63 63 65 65 66 68 68 70 73 74

Liste des figures

ē.	18
Figure 2 - Procédé de gestion des risques qualité. ⁵	22
Figure 3 - Exemple d'arbre de décision des points critiques de contrôle. 14	36
Figure 4 - Exemple d'un arbre de défaillance. 14	41
Figure 5 - Exemple d'une question du risque et ses facteurs. 16	42
Figure 6 - Exemple d'enchainement de productions selon la méthode temporelle. 16	
Figure 7 - Exemple de flux de nettoyage.	51
Figure 8 - Exemple de balise d'une zone de rétention sur une ligne de conditionneme	ent du
laboratoire Sanofi, afin de faciliter l'opération de vide de ligne	57
Figure 9 - Exemple de douchette d'identification des composants	
Figure 10 - Exemple de dispositif de sécurité pharmaceutique sur une ligne de conditionn	
du laboratoire Sanofi.	
Figure 11 - Exemple d'étui utilisé pour la vérification des sécurités pharmaceutiques	
Figure 12 - Cycle en V d'un processus de qualification	
Figure 13 - Schéma d'une ligne de conditionnement de blister	
Figure 14 - Schéma de la caméra.	
Figure 15 - Tableur de détermination des scores RPN des produits semi-finis à tester	
Figure 16 - Exemple de détermination des comprimés worst-case à utiliser lors	
qualification de la caméra.	
Figure 17 - Zone d'intérêt du test de qualification de la détection des mix-up par la camé	
Liste des tableaux	
Tableau 1 - Exemple de grille d'évaluation quantitative du risque.	24
Tableau 2 - Exemple grille de cotation des niveaux de criticité	28
Tableau 3 - Exemple de seuil d'acceptabilité du risque.	
Tableau 4 Evennele d'étude d'analyse des modes de défaillemes de layre effets et d	29
Tableau 4 - Exemple d'étude d'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et d	
criticité	le leur
	le leur 31
criticité	le leur 31 ape de
Tableau 5 - Exemple de tableau d'enregistrement de la méthode HAZOP pour l'éta	le leur 31 ape de 32
criticité	le leur 31 ape de 32
Criticité	le leur 31 ape de 32 39
criticité	le leur 31 pe de 32 39 39 nent et
Tableau 5 - Exemple de tableau d'enregistrement de la méthode HAZOP pour l'éta granulation d'un comprimé. Tableau 6 - Tableau de détermination du risque selon la gravité et la fréquence ¹⁴	le leur 31 upe de 32 39 39 nent et 43
Tableau 5 - Exemple de tableau d'enregistrement de la méthode HAZOP pour l'éta granulation d'un comprimé. Tableau 6 - Tableau de détermination du risque selon la gravité et la fréquence ¹⁴ . Tableau 7 - Tableau type de la méthode d'analyse préliminaire des risques. ¹⁴ Tableau 8 - Tableau de critères d'évaluation à deux facteurs de la méthode de classer filtrage des risques.	le leur31 ape de3939 ment et43
Tableau 5 - Exemple de tableau d'enregistrement de la méthode HAZOP pour l'éta granulation d'un comprimé. Tableau 6 - Tableau de détermination du risque selon la gravité et la fréquence ¹⁴	le leur31 ape de323939 nent et4344 nation
Tableau 5 - Exemple de tableau d'enregistrement de la méthode HAZOP pour l'éta granulation d'un comprimé. Tableau 6 - Tableau de détermination du risque selon la gravité et la fréquence ¹⁴ Tableau 7 - Tableau type de la méthode d'analyse préliminaire des risques. ¹⁴ Tableau 8 - Tableau de critères d'évaluation à deux facteurs de la méthode de classem filtrage des risques. Tableau 9 - Avantages et inconvénients des méthodes de gestion des risques Qualité Tableau 10 - Mesures techniques et opérationnelles pour contrôler les risques de contami	le leur 31 upe de 32 39 ment et 43 44 nation 47
Tableau 5 - Exemple de tableau d'enregistrement de la méthode HAZOP pour l'éta granulation d'un comprimé	le leur31 ape de3939 ment et44 nation4771
Tableau 5 - Exemple de tableau d'enregistrement de la méthode HAZOP pour l'éta granulation d'un comprimé. Tableau 6 - Tableau de détermination du risque selon la gravité et la fréquence 14	le leur31 ape de323939 nent et4344 nation4771

Introduction

Pendant toutes les étapes du cycle de vie d'un médicament, la priorité pour les industries de santé est la protection du patient. Ainsi les médicaments délivrés au patient doivent garantir des exigences sur l'efficacité, la sécurité d'utilisation et maintenir un niveau de qualité élevé. Lors de la production de celui-ci, les industries pharmaceutiques font face à un nombre conséquent de risques pouvant altérer ces exigences. Il faut donc considérer tout risque pouvant engendrer un impact chez le patient.

Pour faire face à cela, les entreprises mettent en place un système de management des risques inclus dans le système de management pharmaceutique. Dans le passé, le risque lié à la qualité des médicaments n'était pas suffisant. Dans les années 1960, des scandales sanitaires, comme celui du Thalidomide, ont eu lieu et ont déclenché la publication du premier guide « Good Manufacturing Practices » ou Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en français qui ne comportait que trois pages. La mise à jour de ce guide a inclus dans les années 1980 la création de l'assurance qualité puis dans les années 2000 du système pharmaceutique de gestion de la qualité. En 2005 la parution de l'International Council for Harmonisation (ICH) Q9 et son ajout dans les Bonnes Pratiques de Fabrication, a inclus une approche systématique et harmonisée de la gestion du risque qualité, avec l'utilisation d'un ensemble de méthodes et d'outils de gestion du risque.

La contamination croisée ou la contamination d'un produit par un autre peut survenir tout au long de la production du médicament, cela représente un risque conséquent pour le patient mais aussi un impact sur l'image et l'économie des industries. Afin de prévenir ce risque, les BPF ont été mises à jour en 2015 dans l'objectif de diminuer le risque de ces contaminations.

Après avoir défini la gestion des risques qualité selon les référentiels, nous nous intéresserons aux différentes méthodes de gestion de ceux-ci.

Nous développerons ensuite les moyens mis en place sur un site de conditionnement pharmaceutique pour maîtriser le risque de contamination croisée et de mélange (mix-up). Pour finir nous présenterons la mise en place d'une étude de détermination de comprimés « Worst-case » à utiliser pour la qualification d'une caméra utilisée sur les lignes de conditionnement dans le but de diminuer le risque de mélange (mix-up).

Partie 1 : La gestion des risques Qualité selon les référentiels Qualité

1 Généralités selon les référentiels Qualité

1.1 Définition de la Qualité

La Qualité est une notion extrêmement large pouvant être interprétée de différentes manières selon les points de vue. Cependant, la norme ISO 8402 la définie comme « l'ensemble des propriétés et des caractéristiques d'un produit ou service lui conférant l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites »

Dans l'industrie pharmaceutique, un concept commun à la plupart des définitions implique la satisfaction ou le dépassement des besoins des clients. Les clients des produits pharmaceutiques sont les personnes qui prennent des médicaments, les patients. Il est nécessaire pour eux que la qualité d'un médicament soit maintenue tout au long de son cycle de vie. Des processus et des systèmes doivent être mis en place afin que le patient se voit délivrer un produit possédant des attributs de qualité, d'efficacité et de sécurité cohérents avec ceux décrits dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments.

1.2 Définition du Risque

Le terme risque a pour origine étymologique le mot latin « resicum », signifiant le hasard. Cela viendrait d'un terme de navigation grecque « rhizikon » qui signifierait le récif. Celui-ci serait utilisé comme métaphore afin de désigner le danger qu'il faut éviter en mer. Puis au XIIème siècle, le terme resicum est devenu un mot utilisé dans toutes la méditerranée occidentale grâce aux marchands italiens. Ils utilisaient ce terme pour des contrats de commandes s'appliquant aux marchés maritimes, « *Ad resicum maris et gente* » faisait ainsi référence aux risques des traversées comme les naufrages, les pertes en mer ou les actes de piraterie¹.

Au XIIIème siècle, le mot risco entre dans le vocabulaire italien courant, puis se diffuse en Europe pendant la Renaissance. Il arrive en France au milieu du XVIème siècle puis le sens donné à ce terme au XVIIème siècle est le « péril dans lequel entre l'idée de hasard » (Littré).

Dans le dictionnaire, le mot « risque » est défini comme :

- « Possibilité, probabilité d'un fait, d'un événement considéré comme un mal ou un dommage »
- « Danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé »²

Ces deux définitions associent au mot « risque » les termes de probabilité et de danger.

Le mot « danger » est défini dans le dictionnaire comme « Ce qui constitue une menace, un risque pour quelqu'un, quelque chose, situation où l'on se sent menacé».³

Ainsi les notions de risques et de danger son liées, mais il faut savoir les différencier. En effet, dans une démarche de gestion des risques, réduire le risque ne signifie pas réduire le danger. Ce sont deux approches distinctes. Un risque prend en compte l'exposition à un danger. A l'opposé, un danger est indépendant de la probabilité de survenue d'un évènement.⁴

Dans la partie 3 des BPF « Il est couramment admis que le *risque* se définit comme la combinaison de la probabilité d'apparition d'un *dommage* et de sa *gravité*. Cependant, il est difficile de développer pour l'application de la gestion du risque qualité, une approche commune aux différentes *parties prenantes* dans la mesure où la perception du dommage potentiel, de sa probabilité d'apparition et de sa gravité peut être différente.»⁵

Ce qui ressort de l'origine du mot « risque » et de ses définitions est que le risque correspond à la combinaison de la probabilité d'apparition d'un danger et de sa gravité. Ainsi la formule d'obtention du risque est :

Risque = Probabilité x Gravité

La notion de risque prend en compte une autre composante qui est la cible. Car pour qu'il y ait un risque, il faut qu'il y ait un danger et une cible exposée à ce danger. La présence simultanée d'un danger et d'une cible crée une situation dangereuse pour laquelle une menace existe, une situation dans laquelle on redoute que des événements se produisent et causent des dommages à la cible. Cette menace, évaluée, constitue le risque, comme modélisé dans la figure 1 cidessous.⁶

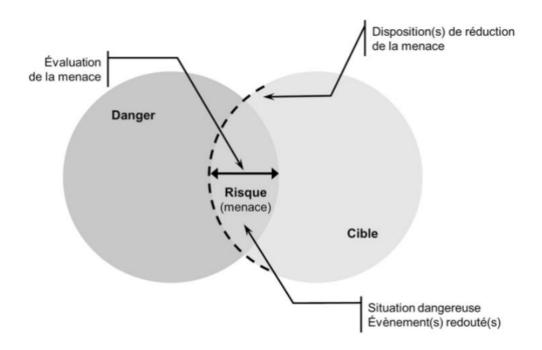


Figure 1 - Modélisation standard du risque.6

Afin de diminuer le risque lors de la présence simultanée du danger et de la cible, la gestion des risques qualité permet de définir des méthodes de réduction des risques décrites dans plusieurs référentiels qualité.

2 Les exigences réglementaires de la gestion des risques Qualité

2.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) garantissent que les produits soient fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché. Elles sont un des éléments de l'assurance de la qualité.

Les principes des BPF sont applicables « aux établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L.5124-1 du Code de la santé publique. Ils s'appliquent également aux opérations d'approvisionnement, de conditionnement, d'étiquetage et de stockage de médicaments expérimentaux réalisées par les pharmaciens des lieux de recherches autorisés pour ces opérations au titre du troisième alinéa de l'article L.1121-13 du même code. » fabricants, importateurs, exportateurs, distributeurs, exploitants.

En 1978 sont parues les premières BPF, qui sont régulièrement mises à jour pour y intégrer les évolutions liées à la réglementation.

Les BPF sont composés de quatre parties :

- Partie I : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humaine
- Partie II : Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments
- Partie III : Documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication
- Partie IV : Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante

La partie I est composée de neuf chapitres :

- Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique
- Chapitre 2 : Personnel
- Chapitre 3 : Locaux et matériel
- Chapitre 4 : Documentation
- Chapitre 5 : Production
- Chapitre 6 : Contrôle de la qualité
- Chapitre 7 : Activités externalisées
- Chapitre 8 : Réclamations, défaut qualité et rappels de médicaments
- Chapitre 9 : Auto-inspection

Les principes de la partie II sont destinés aux établissements se livrant à la fabrication des substances actives entrant dans la composition des médicaments.

La partie III intègre en totalité l'ICH Q9 et l'ICH Q10 portant sur la gestion du risque qualité et le système qualité pharmaceutique.

La partie IV permet d'encadrer la fabrication de médicaments de thérapie innovante possédant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et ceux utilisés dans un contexte d'essai clinique.

2.2 Conseil International d'Harmonisation

L'ICH ou International Council for Harmonisation est le conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain. Il a été conçu dans le but d'un élan croissant entre différents pays pour harmoniser les exigences d'enregistrement des médicaments auprès des autorités réglementaires de différentes régions. Cette harmonisation permet d'éviter la duplication du travail nécessaire

à l'enregistrement de nouveaux médicaments et est importante pour l'industrie pharmaceutique afin de réduire le coût de la recherche et du développement. Elle répond également aux préoccupations lors des phases de recherche et développement concernant l'expérimentation inutile et l'augmentation du coût des soins de santé. En outre, cette harmonisation peut permettre aux patients d'accéder plus rapidement aux nouveaux médicaments tout en garantissant qu'ils sont sûrs, efficaces et de qualité appropriée.

A la suite d'une démarche auprès des fabricants de produits pharmaceutiques, le concept d'une conférence internationale sur l'harmonisation est né et a été discuté en détail lors d'une réunion entre les autorités réglementaires et les représentants de l'industrie et de la recherche en 1990. Un comité directeur a été créé à cette occasion et l'ICH qui a finalement vu le jour est un organisme tripartite parrainé par les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique des trois principaux marchés pharmaceutiques : les États-Unis, l'Union européenne et le Japon.⁷

Depuis sa création, l'ICH a mis en place de nombreuses lignes directrices qui fournissent des recommandations pour les industries pharmaceutiques mais leurs applications ne sont pas obligatoires. Ces lignes directrices sont réparties en quatre thématiques :

- Qualité (Q)
- Efficacité (E)
- Sécurité (S)
- Multidisciplinaire (M)

2.2.1 ICH Q9

La ligne directrice de l'ICH Q9 a été adopté en novembre 2005 et aborde le sujet de la gestion des risques qualité dans l'industrie pharmaceutique. L'objectif de l'ICH Q9 est d'apporter une approche systématique de la gestion du risque qualité tout en fournissant les principes et des outils de la gestion des risques liés à la qualité. Ils peuvent permettre aux organismes de réglementation et à l'industrie de prendre des décisions plus efficaces et cohérentes, fondées sur le risque, concernant la qualité des substances médicamenteuses et des produits pharmaceutiques tout au long du cycle de vie du médicament⁸.

A partir de cette ligne directrice, les entreprises ont conçu et mis en œuvre des programmes de gestion des risques et les utilisent quotidiennement pour prendre des décisions. Depuis les phases de conception des nouveaux projets jusqu'à la mise en œuvre des actions correctives et

préventives (CAPA), la gestion des risques est désormais imbriquée dans presque toutes les activités pharmaceutiques.

3 La gestion des risques Qualité selon l'ICH Q9

La gestion du risque qualité est un processus systématique qui permet l'évaluation, la maitrise, la communication et l'examen des risques qualité du médicament à appliquer tout au long du cycle de vie de celui-ci.

La gestion des risques qualité est régie par deux principes⁵ :

- L'évaluation du risque qualité est établie sur la connaissance scientifique et doit avoir pour but la protection des patients.
- Le niveau d'effort, de formalisation et de documentation doit être proportionnel au niveau du risque considéré.

Ce processus permet d'identifier les dangers, d'analyser et d'évaluer les risques ainsi que de prioriser, implémenter et suivre les actions correctives et préventives qui seront mises en place pour réduire et/ou prévenir les risques. Chaque étape de ce processus doit être documentée et communiquée de manière appropriée. Le niveau de formalisation, de documentation et communication doit être proportionnel au niveau du risque.

La figure 2 ci-dessous schématise un exemple de modèle, parmi d'autres, de processus de gestion des risques qualité. En fonction de la nature du risque, l'accent mis sur chaque étape du processus peut varier d'un cas à l'autre. Néanmoins, un processus robuste prendra en compte tous les éléments selon un niveau de détail adapté en fonction du risque.

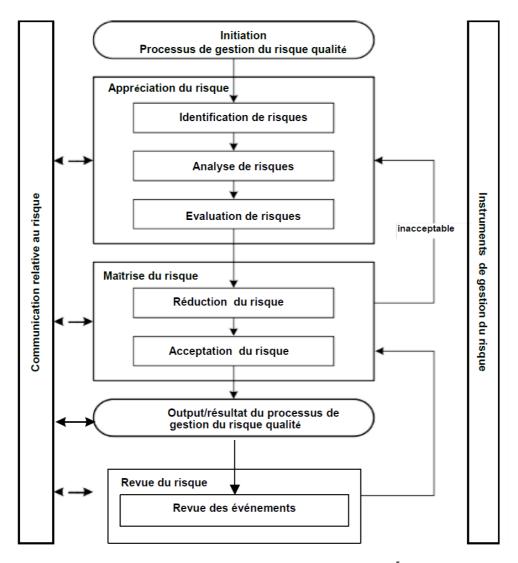


Figure 2 - Procédé de gestion des risques qualité.⁵

3.1 Initiation de la démarche

Selon le paragraphe 4.2 de la partie 3 des BPF ⁵: «La gestion du risque qualité comporte des processus systématiques conçus pour coordonner, faciliter et améliorer le processus décisionnel fondé sur les connaissances scientifiques, en lien avec le risque. »

L'initiation d'un processus de gestion des risques qualité nécessite de :

- Délimiter le périmètre du risque : cela correspond à définir le plus précisément possible le processus, l'équipement ou le système susceptible de présenter des risques.
- Rassembler les informations sur le danger, le dommage ou l'impact potentiel sur la santé de l'utilisateur final, utile à l'étape d'évaluation du risque.
- Préciser le calendrier des étapes du processus ainsi que la documentation et le niveau de prise de décision dans le processus de gestion des risques.

 Identifier un responsable et constituer une équipe pluridisciplinaire composée d'experts dans les différents domaines englobant le sujet et de personnes maitrisant la démarche de gestion des risques qualité.

3.2 Appréciation du risque

Selon le paragraphe 4.3 de la partie 3 des BPF ⁵: « L'appréciation du risque consiste en l'identification des dangers et l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers. L'évaluation du risque qualité commence par une description très précise du problème ou de la question liée au risque. Lorsque le risque en question est bien défini, un outil de gestion du risque approprié et les types d'information nécessaires à la résolution du problème lié à ce risque seront plus facilement identifiables ».

3.2.1 Identification du risque

Cette première phase d'identification tend à mettre en évidence toutes les causes qui ont entrainés ou qui pourraient entrainer l'apparition d'un risque lié à un produit ou un système.

L'identification du risque consiste à répondre à la question : « qu'est ce qui peut mal tourner ? »⁵,

Cette étape permet donc de mettre en évidence la description du risque existant ainsi que les risques potentiels et leurs probables conséquences.

Pour cela, l'équipe de travail utilise des informations résultant de données brutes, historiques et/ou de tendances pour identifier les dangers afférant au risque ou à la description d'un éventuel problème.

L'identification du risque sert de base pour les étapes suivantes du processus.

3.2.2 Analyse du risque

Une fois le risque identifié, l'analyse de risque permet l'estimation de celui-ci par rapport à des dangers identifiés.

Cette analyse peut être effectuée selon :

- Un processus qualitatif qui aborde la nature du risque pour obtenir sa compréhension.
- Un processus quantitatif qui met en lien la probabilité de survenue des dommages avec leurs gravités, et leurs détectabilités (selon les méthodes).

Ainsi l'analyse de risque doit répondre à la question : « *Quelle est la probabilité que cela tourne mal ?* »⁵

3.2.3 Évaluation du risque

L'évaluation du risque permet de mesurer le potentiel impact du danger. Elle a pour objectif d'effectuer une comparaison entre le risque identifié et analysé par rapport à des critères de risque qui permettent de définir le niveau de criticité du risque. Cette classification permet de créer une hiérarchie pour définir des actions prioritaires à mettre en place pour maitriser les risques identifiés.

Le résultat d'une évaluation des risques peut être une estimation *qualitative* ou une description *quantitative*.

Lorsque l'évaluation est *qualitative*, le risque est exprimé sous forme de trois niveaux qui seront le plus précisément définis : faible, moyen, élevé.

Tandis que la description *quantitative* utilise un système de cotation qui permet d'évaluer la probabilité de survenue d'un dommage. Ce système permet en fonction du score associé aux risques de définir des niveaux de risques, puis de leur associer des actions lors de l'étape de maîtrise de risques. Un exemple est décrit dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 - Exemple de grille d'évaluation quantitative du risque.

Niveau du risque	Score
Elevé	>25
Modéré	10-25
Faible	<10

3.3 Maitrise du risque

La maitrise du risque vise à diminuer et/ou accepter les risques. L'objectif est de ramener le risque à un niveau acceptable pour maintenir la qualité du produit et assurer la sécurité du patient et du personnel. Dans cette étape de maîtrise du risque, deux points sont à prendre en compte : la réduction du risque et l'acceptation du risque.

Afin de maitriser le risque, il est possible de se poser les questions suivantes :

- Est-ce que le risque dépasse un niveau acceptable ?
- Quelles actions peuvent être mise en place pour diminuer ou éliminer le risque ?
- Quel est l'équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?
- Les actions mises en place peuvent-elles générer de nouveaux risques ?

3.3.1 Réduction du risque

La réduction du risque permet de diminuer ou éliminer un risque quand celui-ci dépasse un seuil d'acceptabilité. La première phase de réduction conduit à diminuer les critères de *gravité* et de *probabilité* de survenue en mettant en place un plan d'actions correctives et/ou préventives (CAPA). Il est aussi possible d'améliorer la *détectabilité* des dangers et des risques dans la stratégie de maitrise du risque.

Il faut néanmoins suivre et vérifier la mise en œuvre de ces actions de réduction car elles peuvent introduire de nouveaux risques ou augmenter l'importance d'autres risques existants. Pour cela, il peut être nécessaire de réévaluer le risque lors de la mise en œuvre de processus de réduction du risque.

3.3.2 Acceptation du risque

Dans certains cas, il est impossible d'éliminer complètement un risque. Une décision formelle d'acceptation du risque est prise par l'ensemble de l'équipe de travail. Ainsi une stratégie de gestion des risques qualité peut être appliquée afin de maintenir le risque à un niveau acceptable.

Ce niveau dépend de nombreux paramètres et doit être décidé au cas par cas.

3.4 Communication sur le risque

L'équipe de travail chargée de la gestion des risques communique et partage les informations sur les risques et la gestion des risques tout au long du processus aux autres intervenants.

Elle communique à toutes les étapes de la gestion des risques avec les autres services support sur la formalisation des différentes étapes ainsi que sur l'ensemble des informations liées à l'existence, la nature, la forme, la probabilité, l'acceptabilité, la maîtrise, le traitement, la détectabilité et d'autres aspects des risques qualité.

Afin d'assurer une communication cohérente et documentée aux différentes parties prenantes, l'équipe de travail peut utiliser un rapport de gestion des risques.

3.5 Revue du risque

Un système de revue et de suivi périodique des évènements est mis en place afin de contrôler, de surveiller les tendances et, de s'assurer de l'efficacité des actions implémentées dans la réduction du risque. La fréquence de la revue est déterminée en fonction du niveau du risque, elle peut inclure une nouvelle évaluation de l'acceptation du risque.

Partie 2 : Les méthodes de gestions des risques Qualité

1 Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité

1.1 Définition

L'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) est une méthode de gestion des risques qualité qui permet de rechercher des défaillances d'un système, d'un équipement, d'un procédé, etc.

L'AMDEC permet d'analyser les conséquences de ces défaillances et d'identifier les situations qui en découlent puis d'évaluer le niveau de criticité de ces situations et de déterminer un niveau d'acceptabilité et de mettre en place un plan d'action.

Il existe plusieurs types d'AMDEC ⁹:

- L'AMDEC procédé: Consiste à identifier les modes de défaillance du procédé de fabrication en faisant le lien entre les caractéristiques du produit et les paramètres du procédé.
- L'AMDEC produit : Consiste en une analyse fonctionnelle des défaillances du produit, dès sa phase de conception, dans le but de trouver des solutions pour améliorer sa qualité et sa fiabilité prévisionnelle.
- *L'AMDEC services*: Permet de vérifier que la valeur ajoutée réalisée dans un service répond à l'attente du client et que le processus de réalisation de cette valeur ajoutée n'engendre pas de défaillance.
- L'AMDEC processus: Son objectif est d'identifier les défaillances pouvant perturber le bon fonctionnement du processus. Cela passe par la définition des points critiques du processus grâce à une cartographie de celui-ci.

1.2 Méthodologie

1) Identification de l'équipe pluridisciplinaire

L'AMDEC est une méthode de gestion des risques effectuée en équipe. Ainsi la première étape est de constituer une équipe pluridisciplinaire. Pour cela il faut inclure des experts représentants différents services en fonction de la portée de l'analyse. Ils permettront d'apporter des connaissances détaillées des défaillances et des conséquences possibles de celles-ci.

L'une des conditions du succès de l'application de l'AMDEC est la présence d'un animateur formé à la démarche de cette méthode et au travail en équipe.

2) Évaluation des niveaux de criticité

Une fois la constitution de l'équipe effectuée, celle-ci doit définir les niveaux de criticité des trois critères suivants :

- La Gravité (G) représente une évaluation du dommage qui pourrait être causé par un danger ou une défaillance spécifique.
- L'Occurrence (O) représente la probabilité d'apparition de la cause qui est à l'origine de la défaillance.
- La Détectabilité (D) représente une évaluation de la probabilité de détecter un mode de défaillance avant qu'il ne cause des dommages.

Pour chacun de ces critères, une grille de cotation est établie comme dans l'exemple ci-dessous.

Tableau 2 - Exemple grille de cotation des niveaux de criticité.

Gravité	Score	Gravité de l'effet		
Elevée	Elevée 3 Risque produit / non-respect des référentiels			
Moyen	2	Non-respect des normes sans impact sur le produit		
Faible	1	Pas d'effets		

En multipliant ces trois critères, un score Risk Priority Number (RPN) sera obtenu. Le RPN est un critère de référence afin de déterminer si le risque est acceptable ou si une action doit être mise en place pour réduire ce risque. Ainsi, plus ce score est élevé, plus le risque est critique et il nécessitera une action prioritaire.

A partir des différents RPN qu'il sera possible d'obtenir, il faut ensuite définir un seuil d'acceptabilité du risque défini soit par une méthode statistique soit par une méthode argumentative basée sur les connaissances d'experts.¹⁰

Tableau 3 - Exemple de seuil d'acceptabilité du risque.

Niveau du risque	RPN	Actions nécessaires
Elevé	>12	Actions immédiates
Modéré	9-12	Actions à planifier en priorité
Faible	<9	Risque acceptable, pas d'actions requises ou pas en priorité

3) <u>Identification des modes de défaillances</u>

Pour conduire et suivre l'AMDEC, l'utilisation d'une feuille de tableur est fortement recommandée. Un exemple de tableur est présenté dans la figure 4. Elle permettra à toutes les personnes du groupe de travail de suivre l'analyse et l'avancement de celle-ci.

Les modes de défaillance sont identifiés par les participants à l'AMDEC en se posant la question suivante : « *Comment l'étape du processus pourrait-elle ne pas répondre à son utilisation ou à son objectif prévu ?* ».

Les données et informations suivantes peuvent être prises en compte, le cas échéant, lors de l'identification des modes de défaillance :

- Entretiens avec les utilisateurs du processus, le personnel de maintenance, les ingénieurs, les développeurs, les formateurs.
- Examen des informations historiques concernant le processus analysé et des processus similaires.
- Rapports d'erreurs/problèmes.
- Documentation qualité.

Les modes de défaillance sont sensibles au contexte et doivent être aussi précis que possible en ce qui concerne le lieu et le moment où le mode de défaillance se produirait.

Lors de l'enregistrement des modes de défaillance, il faut veiller à inclure suffisamment de détails pour permettre à un futur lecteur de comprendre les différents modes de défaillance identifiés.

4) <u>Identification des causes et des effets des défaillances et identification des contrôles actuels</u>

Chaque mode de défaillance doit être vu jusqu'à ce que toutes les causes potentielles de défaillance soient déterminées. Pour cela il est nécessaire de se poser la question « Qu'est-ce qui pourrait provoquer ce mode de défaillance ? »

Tous les effets potentiels des différents modes de défaillances déterminés précédemment sont aussi relevés, qu'ils soient pour le système ou pour le produit découlant de ce système.

Les contrôles actuels sont également documentés dans la feuille de travail de l'AMDEC. Il s'agit des contrôles qui sont déjà en place et qui peuvent empêcher une cause de défaillance de se produire ou bien d'augmenter la probabilité qu'un mode de défaillance soit détecté avant qu'il ne cause des dommages.

5) <u>Évaluation de la Gravité, l'Occurrence et la Détectabilité des modes de défaillances</u>

Sur la base des critères d'évaluation des niveaux de criticité de l'étape 2, il faut maintenant attribuer la cotation pour :

- La gravité par rapport à l'effet de la défaillance.
- L'occurrence (ou sa probabilité) par rapport à la cause de la défaillance.
- La détectabilité du mode de défaillance.

6) Calcul du RPN par rapport aux trois critères d'évaluations

Pour calculer le RPN, il suffit de multiplier les scores attribués à la gravité, à l'occurrence et à la détectabilité.

7) Définition du plan d'action

En fonction du RPN et en rapport avec le tableau des seuils d'acceptabilité de l'étape 2, des actions sont à mettre en place pour chaque mode de défaillance identifié à risque.

8) Réévaluation des critères d'évaluation des modes de défaillance

En fonction des actions mises en place, il faut réévaluer la Gravité, l'Occurrence et la Détectabilité après la mise en place de ces actions afin de s'assurer que le niveau de risque du mode de défaillances est réduit.

9) Clôture de l'analyse et rédaction du rapport final

A l'issue des différentes réunions du groupe de travail, un point de clôture est programmé afin de valider les conclusions de l'AMDEC par l'ensemble de l'équipe pluridisciplinaire et de rédiger le rapport final.

Tableau 4 - Exemple d'étude d'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité.

N°	Etape de l'onération	Mode de l'opération	Cause de la défaillance (occurrence)	Risque identifié (gravité)	Mesure en place	D. +	0 +	G	note initi-'-	ACTION	D	0 *	G +	note fina'-
1	Mise en place de l'aluminium	pharmaceutique ou autres (bois / carton) sur	Pas de présence de carter sur l'aluminium	l'environnement de l'alvéole avec	Alvéole en ISO 8, , contrôle particulaire satisfaisant	2	3	2	12	Définir un moyen de protection au dessus des bobines d'AC primaires (ex carter) (selon faisabilité,cout, délai)	2	1	2	4
2	Mise en place du SF	Ouverture de la sache interne big bag - perte de particule de sache dans le produit	Mauvaise découpe	Produit contaminé par des particules de saches	Utilisation de gant lors de la mise en place - saches contact alimentaire - découpe de la sache avec des ciseaux et retrait du surplus de sache	2	1	1	2	NA	2	1	1	2

2 Analyse de risque et de sécurité de fonctionnement

2.1 Définition

La méthode d'analyse de risque et de sécurité de fonctionnement, en anglais :« Hazard and operability study » (HAZOP), a vu le jour dans l'industrie chimique au Royaume-Uni dans les années 1960. L'entreprise « Imperial Chemical Industries Ltd (ICI) » a mis au point une méthode standardisée d'analyse des risques dans le but d'améliorer la sécurité et les procédés d'un système industriel. Cette méthode est devenue une pratique standard au sein de l'entreprise et s'est rapidement répandue dans l'industrie chimique en général ¹¹.

Cette méthode a pour objectif d'éviter la survenue d'évènements indésirables en identifiant et évaluant les dangers et risques éventuels liés à des dérives de paramètres quantifiables d'un système.

Cette méthode peut s'appliquer pour l'évaluation des risques concernant les procédés de fabrication, la qualification des équipements ou des locaux.

Le principe de la méthode est de décrire les différentes fonctions d'un système, puis pour chaque paramètre de fonctionnement de celui-ci, d'énumérer les déviations potentielles au travers de « mots-guides ». Ce qui permet d'évaluer les effets de ces déviations et de déceler les dérives.

2.2 Méthodologie

Le déroulement de la méthode HAZOP est le suivant :

- 1) Phase préparatoire : il faut évaluer la nécessité de recourir à cette méthode, en délimiter le paramètre d'application, puis il faut constituer une équipe d'experts pluridisciplinaires.
- 2) Diviser le système en différents composants ou installations.
- 3) Définir les paramètres de fonctionnement de l'installation.
- 4) Générer des dérives potentielles en associant des « mots-guides » (« pas de », « plus de », « moins de », « avant », « après » etc.) aux paramètres définis précédemment. Par exemple le paramètre pression associé à « moins de » exprime un risque de sous pression.
- 5) Identifier les causes et les conséquences possibles de ces dérives.
- 6) Identifier les moyens de détections ou les méthodes préventives déjà en place.
- 7) Émettre des recommandations de mise en place d'actions préventives ou correctives si nécessaire.

Pour faciliter l'enregistrement de ces étapes, les résultats de la méthode sont repris dans des tableaux comme le tableau 5, ci-dessous :

Tableau 5 - Exemple de tableau d'enregistrement de la méthode HAZOP pour l'étape de granulation d'un comprimé.

Paramètres	Mot guides	Causes	Conséquences	Moyens de détection	Actions à mettre en place
Débit d'eau	Moins de	Vanne	Mouillage	Alarme	Prévoir un
		défectueuse	faible		planning de
					contrôle
					systématique
					des vannes

3 Analyse des dangers et des points critiques pour la maîtrise

3.1 Définition

Analyse des dangers et des points critiques pour la maîtrise, en anglais « Hazard Analysis Critical Control Points » (HACCP). C'est une méthode qui permet d'identifier où les dangers sont susceptibles de se produire dans le processus. Ce qui offre la possibilité de mettre en place les mesures nécessaires pour empêcher ces dangers d'affecter le consommateur. 12

La méthode HACCP a été créée dans les années 1960 par la société Pillsbury en collaboration avec la NASA pour le projet Apollo. A cette époque, les systèmes de qualité et de sécurité étaient basés sur des tests sur le produit fini. Ce qui ne peut garantir la sécurité du produit qu'en testant 100% de ceux-ci. Ainsi ils ont développé un système préventif basé sur l'AMDEC dans le but de garantir que les astronautes ne seraient pas malades à cause de leur alimentation durant leur long voyage.

De nos jours, l'HACCP est principalement utilisée dans le secteur de l'agroalimentaire et dans de plus en plus d'autres secteurs, comme celui de l'industrie pharmaceutique, par exemple pour une application dans les procédés de fabrication stériles et le traitement des risques de contaminations.

Cet outil a pour objectif d'assurer la qualité, la fiabilité et la sécurité des produits fabriqués en s'orientant principalement sur l'analyse des dangers qui sont :

- Les dangers biologiques, comme les bactéries, les virus, les prions, etc.
- Les dangers chimiques, correspondant à des contaminants indésirables (métaux lourds, produits toxiques, etc.).
- Les dangers physiques sont liés à des corps durs comme des morceaux de verres, de métaux ou autres.

3.2 Les sept principes

Le système HACCP se compose de sept principes qui indiquent comment établir un plan HACCP pour chaque opération étudiée. Ces sept principes sont :

<u>Principe 1</u>: Effectuer une analyse des dangers en préparant une liste des différentes étapes du processus. Il faut identifier où les dangers pourraient survenir et étudier les mesures de maîtrise des dangers identifiés.

<u>Principe 2</u>: Déterminer les points critiques de contrôle, aussi nommé CCP (Critical Control Point), ce sont les points de contrôle des dangers pour lesquels il est nécessaire d'avoir un véritable contrôle pour garantir la sécurité du produit.

Principe 3 : Etablir des limites critiques pour chaque CCP identifié.

<u>Principe 4</u>: Mettre en place un système de surveillance par CCP pour prévenir tout risque de danger et s'assurer que l'on contrôle bien les CCP.

<u>Principe 5</u>: Déterminer les actions correctives quand un système de surveillance indique qu'un CCP n'est pas maîtrisé.

<u>Principe 6</u>: Etablir et appliquer des procédures de vérification pour confirmer que le système HACCP fonctionne correctement et qu'il est fiable.

<u>Principe 7</u>: Constituer un dossier contenant toute la documentation (procédures, mode opératoire, enregistrements) correspondant à ces principes et leur application.

3.3 Méthodologie

Le système HACCP est composé de 12 étapes ¹³:

1) Constitution de l'équipe HACCP

Pour garantir le bon fonctionnement de la méthode, celle-ci doit être organisée par une équipe d'environ six personnes. Elle doit apporter des connaissances et une expérience pluridisciplinaire. Les différentes fonctions représentées dans l'équipe sont, à minima :

- l'assurance qualité,
- le contrôle qualité,
- la production,
- la recherche et développement,
- la maintenance.

Afin d'avoir une bonne organisation lors des réunions HACCP, il est préférable de désigner un animateur et un secrétaire de séance.

2) Description du produit et de sa distribution

L'équipe HACCP doit effectuer une description totale du produit, c'est-à-dire de la matière première, jusqu'au produit fini. Les caractéristiques enregistrées sont celles qui ont un impact sur la sécurité du produit, par exemple :

- Caractéristique générale (ex : composition)
- Caractéristique physico-chimique (ex : structure)
- Traitement en cours de fabrication (ex : ionisation)

- Conditionnement
- Condition de transport

Cette étape est très importante et ne doit pas être sous-estimée car la description de ces caractéristiques peut faire l'objet de limite critique pour les CCP identifiés.

3) <u>Identification de l'usage prévu pour le produit</u>

Il faut décrire l'utilisation finale du produit, c'est-à-dire les conditions d'utilisation attendue du produit fini par le consommateur final. Il faut aussi prendre en compte les éventuelles dérives de l'utilisation du produit qui entraineraient une mauvaise utilisation du produit.

4) Construction du diagramme du flux

Cette étape est essentielle dans la méthode HACCP. Elle a pour objectif de permettre l'identification de l'éventuelle survenue des dangers. Le diagramme de flux doit détailler toutes les étapes du procédé, de l'entrée des matières premières en passant par la fabrication jusqu'à la délivrance à l'utilisateur final. Il doit être le plus clair et le plus détaillé possible car les informations contenues dans ce diagramme serviront à identifier les dangers dans l'étape 6.

5) Confirmation du diagramme sur place

En s'appuyant sur le diagramme réalisé à l'étape précédente, l'équipe HACCP doit le vérifier. Pour cela, il est nécessaire de se rendre sur les lieux où les étapes du procédé sont effectuées afin de vérifier l'exactitude de celui-ci. Il convient de suivre l'ordre chronologique des étapes du diagramme, et de toutes les passer en revue. Des écarts peuvent être constatés lors de cette revue, il faut donc les noter, puis corriger le diagramme du flux.

6) <u>L'analyse des dangers et l'étude des mesures de maîtrise des dangers identifiés</u>
La première étape de l'analyse est d'identifier les dangers. Pour cela il faut reprendre toutes les étapes du diagramme et lister tous les dangers potentiels.

Ensuite il faut évaluer les dangers, l'équipe HACCP doit évaluer la gravité, la probabilité d'apparition et la détectabilité du danger. Pour cela une matrice d'évaluation du danger est créée en multipliant ces trois facteurs. Une limite d'acceptabilité des dangers est ensuite déterminée dans le but de définir les dangers négligeables (inférieur à la limite) par rapport à ceux considérés comme significatifs (supérieur à la limite).

Une fois les dangers significatifs identifiés, il faut définir et mettre en place des mesures de maîtrise de ces dangers afin d'éliminer ou de réduire à un niveau acceptable la possibilité de leurs apparitions.

7) Détermination des points critiques de contrôle (CCP)

La détermination des CCP se fait à partir de l'analyse des dangers effectuée à l'étape précédente. Parmi les étapes du diagramme auxquelles sont associées un danger significatif, tous ne sont pas critiques pour leur maîtrise. Ainsi, pour identifier les CCP, un arbre de décision contenant une suite de questions à se poser pour chaque danger doit être utilisé et permet d'adopter une approche logique dans la détermination des CCP.

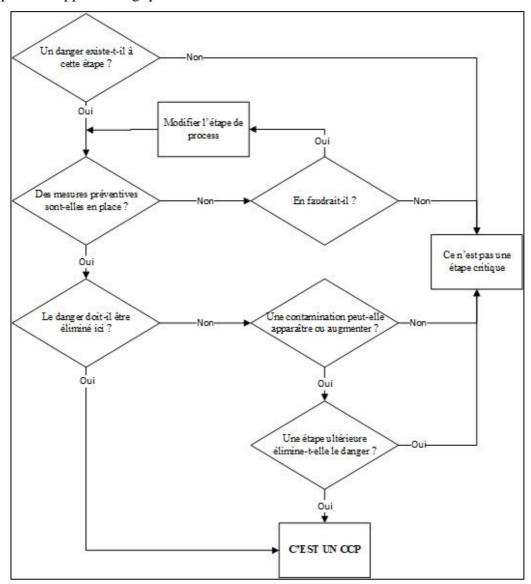


Figure 3 - Exemple d'arbre de décision des points critiques de contrôle. 14

8) Etablissement des limites critiques pour chaque CCP identifié

Pour chaque CCP identifié, il est nécessaire de lui déterminer un paramètre mesurable et de lui attribuer une valeur correspondant à une limite critique. Cela permet de garantir l'efficacité des

mesures préventives associées aux CCP. Les différents paramètres peuvent être le pH, la température, la pression, etc.

9) <u>Mise en place d'un système de surveillance par CCP</u>

Ce système permettra de prévenir tout risque de danger et de s'assurer que l'on maîtrise bien les CCP. Il existe deux types de surveillances :

- Continue : C'est une surveillance en temps réel des paramètres qui permet d'agir directement lors des dépassements des limites.
- Discontinue: Lorqu'une surveillance continue est impossible, un contrôle régulier des paramètres doit être effectué. La fréquence de contrôle doit être déterminé en fonction de l'historique du procédé et du produit.

10) <u>Détermination des actions correctives lorsqu'un système de surveillance indique</u> qu'un CCP n'est pas maîtrisé.

Lorsqu'un système de surveillance indique un dépassement des limites critiques, il faut mettre en place des actions curatives et/ou correctives.

Une action curative correspond à la mise en place d'actions immédiates visant à corriger une non-conformité. Tandis qu'une action corrective vise à éliminer la cause de la non-conformité. Ainsi il faut établir des procédures pour la gestion de ces écarts. Puis, il est nécessaire d'effectuer des enregistrements et des suivis de ces écarts

11) Mise en en place des procédures de vérification

Afin de déterminer l'efficacité du système HACCP, il est nécessaire d'établir, de planifier et d'appliquer des procédures de vérification. Cela permet d'améliorer le système et de voir ses différentes faiblesses.

La vérification repose sur quatre axes principaux :

- La réalisation d'essais et de simulations des CCP.
- La Vérification des limites critiques des CCP
- L'audit du système HACCP
- La vérification que le système HACCP est toujours adéquat.

12) Constitution d'un dossier contenant toute la documentation

Un dossier d'enregistrement de toutes les étapes du système HACCP doit être constitué dans l'objectif de prouver que le système est valide. Ce dossier d'enregistrement peut être demandé par les clients mais il peut aussi être exigé lors d'audits ou inspections par les autorités compétentes.

4 Analyse Préliminaire des Risques

4.1 Définition

L'Analyse Préliminaire des Risques ou APR est une méthode utilisée lors des premières étapes de développement d'un projet. C'est une méthode d'analyse inductive dont l'objectif est d'identifier les dangers, les situations dangereuses et les évènements qui peuvent causer des dommages à une activité, une installation ou un système.

4.2 Méthodologie

La démarche APR se décompose en trois phases ¹⁵:

1) <u>Identification des évènements redoutés</u>

La première étape consiste à identifier les accidents ou évènements redoutés susceptibles d'arriver et comment ils peuvent arriver. Il est très important de n'oublier aucun scénario, pour cela, il faut être exhaustif. Néanmoins il est possible que ces scénarios ne soient pas complétement précis et de ne pas différencier les scénarios vraisemblables de ceux invraisemblables car cette analyse se déroule à un stade précoce du projet.

Toutes les informations disponibles doivent être exploitées et il est nécessaire de se poser la question des scénarios qui peuvent se produire à partir des phénomènes évoqués. Cela permet de lister tous les événements redoutés qui résultent de ces scénarios.

2) <u>Évaluation des risques</u>

Cette deuxième étape consiste à associer une gravité et une fréquence de façon qualitative à tous les risques (évènements redoutés) identifiés. Puis, les risques sont classés en fonction du besoin de réduction grâce à un critère de détermination obtenu par la combinaison de la fréquence et de la gravité.

Tableau 6 - Tableau de détermination du risque selon la gravité et la fréquence¹⁴.

Fréquence	Gravité							
Trequence	Négligeable	Mineure	Majeure	Critique				
Fréquent	Faible	Intermédiaire	Élevé	Élevé				
Probable	Faible	Intermédiaire	Élevé	Élevé				
Occasionnel	Très faible	Intermédiaire	Intermédiaire	Élevé				
Négligeable	Très faible	Faible	Intermédiaire	Intermédiaire				

3) Détermination des actions de couverture du risque

En fonction de la classification du risque lors de l'étape précédente, pour les risques identifiés nécessitant une action, il faut déterminer les actions nécessaires pour diminuer la fréquence ou la gravité de ces évènements.

Ainsi la méthode APR peut se résumer sous forme de tableau comme le tableau 7, ci-dessous.

Tableau 7 - Tableau type de la méthode d'analyse préliminaire des risques. 14

Phase	Entité	Événement	Situation	Événement	Accident	Conséquence	Gravité	Fréquence	Combinaison
	dangereuse	causant une	dangereuse	causant un					
		situation		accident					
		dangereuse							

5 Arbre des défaillances

5.1 Définition

L'arbre des défaillances, ou Fault Tree Analysis (FTA) en anglais, est une méthode d'analyse de risque initialement utilisée en 1962. Elle a été conçue par l'entreprise « Bell Telephone Laboratories » pour l'US Air Force sur l'évaluation de la sécurité d'un système de tir de missiles nommé « Minuteman ».

La méthode FTA est une approche reposant sur la création d'un diagramme de l'arbre des défaillances en prenant pour hypothèse la défaillance de la fonctionnalité d'un processus ou d'un produit. L'analyse part de cette défaillance (ou évènement redouté), puis évalue les différentes causes ou combinaisons de causes pouvant engendrer la défaillance.

L'arbre des défaillances permet ainsi d'identifier les causes d'apparition d'une défaillance. Son objectif est d'utiliser une logique déductive pour comprendre toutes les causes sous-jacentes

d'une défaillance dans un système, de sorte que la probabilité d'apparition de la défaillance puisse être réduite par une conception améliorée du système. Il peut être utilisé dans l'analyse des causes techniques ou opérationnelles pouvant provoquer des situations contraires à un objectif spécifié, en termes de sécurité par exemple.

5.2 Méthodologie

La méthodologie de construction de l'arbre des défaillances est la suivante :

1) Choix de la défaillance à analyser

Le diagramme se construit du haut vers le bas et l'évènement redouté se situera au sommet et doit être défini de façon explicite.

2) Recherche des causes potentielles de la défaillance

En dessous de l'évènement redouté, il faut définir en une combinaison logique d'au minimum deux évènements ou causes intermédiaires via des connecteurs logiques (exemple : Et, Ou) qui les relient à la défaillance.

3) <u>Dérouler la recherche de causes jusqu'à l'obtention d'évènements de base</u>

Il faut ensuite décrire l'ensemble des évènements permettant d'expliquer à chaque fois les lignes supérieures. Une fois l'ensemble des causes connues, des évènements qui ne peuvent plus être décomposés sont obtenus. Il s'agit d'évènements de base. Chaque élément du diagramme possède des symboles afin de coder les évènements.

4) <u>Exploitation de l'arbre de défaillance</u>

Une fois l'arbre de défaillance terminé, il est possible de trouver des coupes minimales, correspondant à un ensemble d'évènements de base, suffisantes à produire l'évènement redouté. En retirant un élément à une de ses coupes, l'évènement redouté ne peut plus se produire.

Une autre utilité du diagramme est d'évaluer la probabilité d'apparition de l'évènement redouté à partir de la probabilité d'apparition des évènements de base. Ce qui permet de pouvoir hiérarchiser les actions préventives à mettre en place en fonction de la probabilité d'apparition d'évènement.

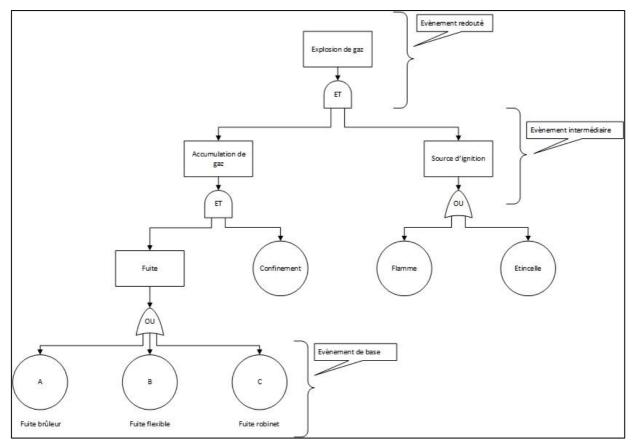


Figure 4 - Exemple d'un arbre de défaillance. 14

6 Classement et filtrage des risques

6.1 Définition

Le classement et filtrage des risques, en anglais « Risk Ranking and Filtering » (RRF), est l'une des méthodes les plus utilisées pour la gestion des risques. Son objectif est de mettre en évidence les risques critiques au sein d'un système, généralement à partir d'un ensemble vaste et complexe de scénarios de risques. Le classement et le filtrage des risques fonctionnent en décomposant le risque global en composantes de risque et en évaluant ces composantes et leurs contributions individuelles au risque global.

Le RRF peut être utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour définir les fréquences d'audit des fournisseurs, ou pour déterminer le besoin de formation du personnel dans l'entreprise. C'est une méthode utilisée lorsque de nombreux risques sont à gérer et qu'ils sont difficiles à comparer.

6.2 Méthodologie

La méthode RRF s'effectue avec une équipe pluridisciplinaire et se décompose en quatre phases ¹⁶:

1) <u>Définir la question du risque et la portée du système</u>

La première étape consiste à définir la question globale du risque. La réponse à cette question représente le but de l'évaluation du risque. Cette question permet d'obtenir le risque initial, ensuite l'équipe doit définir les facteurs de risques principaux et secondaires qui s'y rapportent. Les facteurs de risques *principaux* sont de vastes regroupements de facteurs de risque qui se rapportent directement à la question sur les risques. Les facteurs de risques *secondaires* sont des facteurs qui ont un impact direct sur le risque associé à un facteur de risque *principal*.

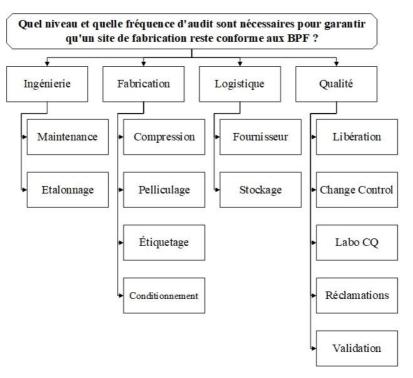


Figure 5 - Exemple d'une question du risque et ses facteurs. 16

2) L'évaluation du risque

Une fois que les principaux facteurs de risque global ont été classés par catégories et souscatégories, les critères d'évaluation doivent être établis. Au minimum, les critères d'évaluation doivent porter sur la *probabilité* et la *gravité* des facteurs de risque présentés par les composantes du risque.

Le modèle d'évaluation le plus simple utilise deux critères d'évaluation :

- La probabilité d'apparition d'un risque et
- La gravité ou l'impact de ce risque.

Ce modèle se prête généralement à des évaluations subjectives et qualitatives qui sacrifient les détails au profit de la rapidité et de la simplicité.

Tableau 8 - Tableau de critères d'évaluation à deux facteurs de la méthode de classement et filtrage des risques.

Probabilité Fréquence	Faible	Moyenne	Élevée		
Faible	Risque faible	Risque faible	Risque moyen		
Moyenne	Risque moyen	Risque moyen	Risque élevé		
Élevée	Risque moyen	Risque élevé	Risque élevé		

Il est possible d'utiliser plusieurs critères d'évaluation du risque selon le niveau de détail et le degré d'objectivité requis. Souvent, des critères supplémentaires sont élaborés pour clarifier ou justifier la probabilité ou la gravité.

Une fois que les critères d'évaluation ont été identifiés, un modèle de notation est développé pour incorporer tous les critères afin d'obtenir un "score" de risque unique. En général, les modèles de notation utilisent des moyens multiplicatifs ou additifs pour calculer le risque. Très souvent, les critères sont pondérés en fonction de leur importance pour le risque global.

3) Classement ou filtration des risques

Cette étape de classement des risques consiste à les classer en fonction de leur score. Puis, le filtrage consiste à concentrer la portée de la gestion des risques en réduisant sélectivement le contrôle des risques pour les facteurs à faible risque et en augmentant le contrôle des risques pour les facteurs à haut risque. Ainsi, un filtrage efficace des systèmes nécessite une définition des seuils d'action.

4) Examen des risques

Une fois que le filtrage et les contrôles des risques sont effectués, il est important de réévaluer les facteurs de risque au fur et à mesure que les options d'atténuation sont mises en œuvre. Il est également important de rassembler les scores des facteurs de risque et les critères d'évaluation afin de déterminer en permanence si les bons critères sont évalués ou non.

7 Avantages et inconvénients des méthodes de gestion des risques Qualité

Tableau 9 - Avantages et inconvénients des méthodes de gestion des risques Qualité.

Méthode	Objectif	Avantages	Inconvénients
AMDEC	Identifier des modes de défaillances, les évaluer et mettre en place un plan d'action pour maitriser le risque.	 Analyse globale d'un système. Mise en évidence des points critiques Hiérarchisation des risques permet de déterminer les actions prioritaires. 	 Demande beaucoup de temps et de ressources. Outil difficile et fastidieux dans le cas de système complexe.
HAZOP	Identifier et évaluer les dangers et risques éventuels liés à des dérives de paramètres quantifiables d'un système.	 Exhaustivité de la méthode grâce aux mots guides. Structuré et systématique. Rigoureuse et logique. 	 Ne permet pas de hiérarchiser les risques. Applicable uniquement à des paramètres mesurables.
НАССР	Assurer la qualité, la fiabilité et la sécurité des produits fabriqués en identifiant les points critiques de contrôle et en les maitrisant.	 Reconnue par les autorités Permet d'éliminer des points de contrôle non critiques. 	 Limité à la contamination (biologique, chimique, physique). Pas de quantification des risques.
APR	Identifier des risques de façon macroscopique et rapide.	 Permet une identification rapide des risques à un stade précoce du développement. Facile à mettre en œuvre. 	 Ne permet pas une analyse détaillée. Peut nécessiter un outil complémentaire. Couverture insuffisante pour les scénarios d'ordre multiple complexes.
FTA	Identifier les causes d'apparition d'un évènement redouté.	 Méthode visuelle. Permet la combinaison de plusieurs causes. Adapté pour l'analyse d'évènements complexes. 	 Ne peut pas s'appliquer à un processus complet mais à un seul évènement. Nécessite un outil complémentaire pour la cotation des risques.
RRF	Cartographier les risques pour identifier les actions prioritaires.	 Simple à mettre en place et permet une visualisation facile. Mise en place d'une hiérarchisation des risques. 	 Outil d'identification des risques mais pas de maîtrise. Peut nécessiter un outil complémentaire.

Partie 3: Les moyens mis en place sur un site de conditionnement pharmaceutique pour la maîtrise des risques de mélange (mix-up)

1 Définitions des contaminations croisées et recommandations des Bonnes Pratiques de Fabrication

1.1 Définitions des différents types de contaminations

La contamination croisée est définie dans le glossaire des BPF comme étant « *la contamination d'un produit par un autre* ». Cependant, à travers les différentes recommandations des BPF, il est possible de faire la distinction entre deux termes plus communément utilisés dans l'industrie pharmaceutique :

- La contamination croisée.
- Les « mix-up » ou mélange en français.

1) La contamination croisée selon les BPF

Selon les BPF, la recommandation établie au paragraphe 5.18 dans la partie « prévention des contaminations croisées pendant la production » définit la contamination croisée comme étant « due à la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols, matériel ou organismes génétiques issus de substances actives, ou d'autres matières premières ou de produits en cours de fabrication, ou encore de résidus présents sur les équipements ou les vêtements des opérateurs ».

2) Le mélange ou « mix-up », en anglais, selon les BPF

Le terme « mix-up » ou mélange est utilisé dans les paragraphes 5.19 « 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 ». Et dans le paragraphe 5.49 concernant les opérations de conditionnement « Lors de l'établissement d'un programme de conditionnement, une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contaminations croisées, de mélange ou de substitution. »

3) <u>Définition de ces termes selon le site pharmaceutique du laboratoire Sanofi</u>
Ainsi, le site de fabrication de Sanofi définit clairement la différence entre ces deux termes dans sa procédure générale concernant les mix-up.

Définition de la contamination croisée par le laboratoire Sanofi :

Présence non visible à l'œil nu d'un produit étranger (ex : pollution par des poussières pharmaceutiques).

Définition des mélanges « mix-up » par le laboratoire Sanofi :

Un mélange « mix-up » peut intervenir entre des produits semi-finis (PSF) ou des produits finis différents ou identiques, mais de lots différents, et qui peuvent dans certains cas conduire à des erreurs thérapeutiques. Cette définition concerne également les matières premières ainsi que les articles de conditionnement.

1.2 Recommandations sur le contrôle des contaminations croisées par les Bonnes Pratiques de Fabrication

En se basant sur les résultats des processus de gestion du risque qualité, les BPF recommandent dans la partie I, chapitre 5 « Production » la nécessité de mettre en place des mesures techniques et organisationnelles pour contrôler les risques de contamination croisée. ¹⁷

Selon le paragraphe 5.21 des BPF, il est nécessaire de mettre en place des mesures techniques telles que :

- L'installation de fabrication dédiée;
- Avoir des zones de production confinées équipées de leur propre matériel de fabrication ;
- Avoir recourt à des systèmes de barrières physiques.

Mais aussi de mettre en place des mesures organisationnelles telles que :

- Le port de vêtements de protection spécifiques ;
- La surveillance du comportement au travail.

Tableau 10 - Mesures techniques et opérationnelles pour contrôler les risques de contamination croisée définies dans le paragraphe 5.21 des Bonnes Pratiques de Fabrication.

	M		M
	Mesures techniques		Mesures organisationnelles
-	Installation de fabrication dédiée (locaux et équipements);	-	Installation de fabrication ou zone de production confinée dédiée par
-	Zones de production confinées équipées de leur propre matériel de		campagne (affectation liée à une séparation dans le temps), suivie d'un
	fabrication et de leur propre système de traitement d'air. Il peut également		procédé de nettoyage dont l'efficacité est démontrée ;
	s'avérer nécessaire de séparer certaines utilités de celles utilisées dans	-	Port de vêtements de protection spécifiques au sein des zones de
	d'autres zones ;		fabrication des produits présentant un risque élevé de contamination
-	Conception des procédés de fabrication, des locaux et des équipements de		croisée ;
	nature à minimiser les risques de contamination croisée au cours des	-	Pour les produits réputés à risque plus élevé, la vérification du nettoyage
	phases de fabrication, maintenance et nettoyage;		après chaque campagne de produit doit être considérée comme un outil
-	Utilisation de « systèmes clos » pour la fabrication et le transfert		de détection permettant de justifier l'efficacité de l'approche de gestion
	matériel/produit entre équipements ;		du risque qualité ;
-	Recours à des systèmes de barrières physiques, notamment des isolateurs,	-	Selon le risque de contamination, vérification du nettoyage des surfaces
	en tant que mesures de confinement;		sans contact produit et contrôle de l'air au sein de la zone de fabrication
-	Elimination contrôlée des poussières à proximité de la source de		et/ou des zones contiguës, afin de démontrer l'efficacité des mesures de
	contamination, par exemple via une extraction localisée;		contrôle adoptées contre la contamination aéroportée ou la contamination
-	Equipement dédié, pièces en contact avec les produits dédiées ou éléments		par transfert mécanique ;
	difficiles à nettoyer (par exemple, les filtres) dédiés et outils de	-	Mesures spécifiques relatives à la manipulation des déchets, de l'eau de
	maintenance dédiés ;		rinçage contaminée et des vêtements souillés ;
-	Utilisation de technologies à usage unique ;	-	Enregistrement des déversements, des accidents ou des écarts aux
-	Utilisation d'équipements conçus pour leur facilité de nettoyage ;		procédures ;
-	Utilisation appropriée de sas et de cascades de pression afin de confiner	-	Conception des procédés de nettoyage des locaux et des équipements, de
	toute contamination potentielle aéroportée dans une zone donnée ;		sorte que ces derniers ne représentent pas des risques de contamination
-	Minimisation du risque de contamination causée par recirculation ou		croisée ;
	entrée d'air non traité ou insuffisamment traité;	-	Tenue d'enregistrements détaillés des procédés de nettoyage afin de
-	Utilisation de systèmes de nettoyage automatique en place, dont		s'assurer que le nettoyage a bien été effectué conformément aux
	l'efficacité a été démontrée.		procédures approuvées, et utilisation d'étiquettes de statut du nettoyage
			sur les équipements et les zones de fabrication.

2 Les moyens de maîtrise des risques de mélange (mix-up) sur un site de production pharmaceutique

Comme défini précédemment, la contamination croisée peut être définie de deux façons, dans cette partie, les moyens de maîtrises des risques de contamination concerneront les mélanges (mix-up).

Chacun de ces moyens sera défini grâce à la méthode des 5M ou diagramme d'Ishikawa. La méthode consiste à regrouper les causes dans 5 classes différentes :

- Milieu = L'environnement.
- Matériel = Les équipements et les installations.
- Main d'œuvre = Le personnel.
- Matière = Les composants utilisés.
- Méthodes =Les modes opératoires et les procédures à appliquer.

Les différents moyens pouvant être mis en place définis dans ce chapitre seront soit interprétés à partir des recommandations des BPF, soit mis en place sur le site de production du laboratoire Sanofi.

2.1 Milieu

2.1.1 Conception

Selon le paragraphe 3.6 des BPF « La contamination croisée doit être évitée pour tous les produits par une conception et une utilisation appropriée des installations de fabrication. Les mesures pour prévenir la contamination croisée doivent être proportionnées aux risques. Les principes de gestion du risque qualité doivent être utilisés pour évaluer et contrôler les risques. En fonction du niveau de risque, il peut être nécessaire de dédier les locaux et les équipements pour les opérations de fabrication et/ou conditionnement en vue de contrôler le risque présenté par certains médicaments »

Et selon le paragraphe 5.9 des BPF : « 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 ».

Afin d'appliquer les exigences des BPF, deux méthodes peuvent être appliquées :

1) Méthode spatiale

Cette méthode consiste à isoler la zone de production dans le but de travailler avec des installations dédiées à la fabrication d'un seul produit. Cette méthode concerne les produits

pouvant entrainer un risque pour les autres produits ou pour le personnel (exemple : antibiotiques, produits tératogènes, etc). Le site de Sanofi utilise cette méthode pour la production d'antibiotiques.

Les BPF recommandent l'utilisation de ces installations dans le paragraphe 3.6 :

- « Des installations dédiées sont exigées pour la fabrication lorsqu'un médicament présente un risque pour les motifs suivants :
 - Le risque ne peut pas être maîtrisé de façon appropriée par des mesures opérationnelles et/ou techniques.
 - Les données scientifiques provenant de l'évaluation toxicologique ne permettent pas de maîtriser le risque (par ex. potentiel allergisant de substances hautement sensibilisantes tels que les bêta lactames).
 - Les valeurs limites des résidus, provenant de l'évaluation toxicologique, ne peuvent pas être déterminées de manière satisfaisante par une méthode analytique validée. »

La méthode spatiale peut aussi consister à produire dans des locaux séparés physiquement les uns des autres, par exemple le site de production possède plusieurs lignes qui sont toutes incluses dans des boxes complètement clos. Il est strictement interdit de faire entrer des composants n'entrant pas dans la composition du produit fini dans ces boxes. Cette séparation physique entre les lignes permet le conditionnement de différents produits finis tout en limitant le risque de contamination conformément au paragraphe 5.49 des BPF.

2) <u>Méthode temporelle</u>

Cette méthode consiste à enchainer des productions de produits différents sur les mêmes équipements ou lignes de conditionnement avec un intervalle de temps entre les différentes productions. Comme le rappel le paragraphe 5.9 des BPF, il est interdit de conditionner en même temps ou de façon consécutive dans le même box. Ainsi, pour pouvoir produire deux produits différents à la suite, il est nécessaire de réaliser un nettoyage complet des équipements et de réaliser un vide de ligne. Ces étapes seront expliquées dans le paragraphe 2.5.2 ci-dessous. En amont des premières productions, il est aussi nécessaire de valider le nettoyage de tous les produits fabriqués sur les lignes multiproduits. Ces étapes obligatoires permettent de s'assurer qu'il n'y a pas de risque de contamination croisée.

Par exemple dans la figure 6, ci-dessous, une ligne de conditionnement conditionne un produit A. Une fois la production terminée, la ligne et les équipements sont nettoyés et un vide de ligne est réalisé. La production d'un produit B peut être lancée.

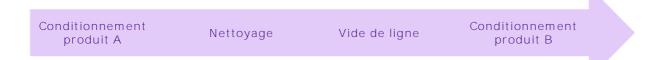


Figure 6 - Exemple d'enchainement de productions selon la méthode temporelle. 16

2.1.2 Entretien des locaux

Selon le paragraphe 3.9 des BPF: « Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaire, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules ; elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, la désinfection. »

Il est nécessaire de vérifier régulièrement l'état des locaux dans les boxes de conditionnement car la présence de joints ouverts ou de fissures représentent des zones de rétention potentielles aussi bien pour des poudres que pour des PSF. Par transfert mécanique à partir de celle-ci, une contamination d'une production pourrait arriver. La présence de surfaces lisses en zone de production permet de limiter le risque de contamination.

2.1.3 Sas et flux

Un sas est un espace clos, composé d'au minimum deux portes, situé entre différentes pièces afin de maîtriser le flux d'air entre les pièces lors des entrées et des sorties. Il existe deux principaux types de sas qui sont utilisés soit pour :

- Le personnel, aussi appelé PAL ou Personal Air Lock, en anglais.
- Le matériel, aussi appelé MAL Material Air Lock, en anglais.

Les sas ont pour principales fonctions d'empêcher l'entrée de contamination et d'accéder à une autre pièce sans détruire la cascade de pression. Le sas possède un gradient de pression situé entre celui des deux pièces qu'il joint. Les portes situées à chaque entrée du sas ne doivent pas pouvoir s'ouvrir simultanément sinon le flux d'air est rompu et il y a un risque de contamination croisée. Ainsi, il est nécessaire d'utiliser un système de blocage des portes.

Les sas personnels peuvent servir de vestiaires afin que le personnel s'habille en fonction de la zone où il accède.

2.2 Matériel

2.2.1 Nettoyage du matériel

Selon le paragraphe 3.36 des BPF : « Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec. »

Pour éviter tous risques de contamination croisée, il est nécessaire de détailler dans différentes procédures les points suivants :

1) Flux du nettoyage

Ce flux doit permettre d'éviter de contaminer du matériel propre avec du matériel sale.

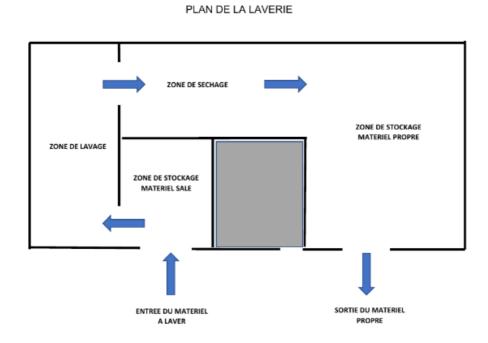


Figure 7 - Exemple de flux de nettoyage.

2) <u>Identification du statut de nettoyage</u>

Pour éviter la confusion entre différents matériels dans les zones de nettoyages, il est nécessaire de :

- Identifier clairement le matériel à laver du matériel propre.
- Indiquer la procédure de nettoyage spécifique au matériel.
- Définir les précautions particulières spécifiques à la spécialité pour lequel est utilisé le matériel.

Mettre en place une vérification du nettoyage du matériel avant sa réutilisation et de s'assurer de sa bonne utilisation.

3) <u>Les produits utilisés pour le nettoyage</u>

Selon le paragraphe 3.37 des BPF: « Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination. »

Le choix du détergent doit être effectué de manière à éliminer une souillure sans altérer les surfaces des équipements et ne pas être une source de contamination pour le produit.¹⁸ Ainsi, le choix des détergents est défini en fonction de :

- La nature de la surface à nettoyer (acier inoxydable, plastique, silicone...);
- Les caractéristiques de l'eau qui est utilisée comme diluant pour le détergent ou pour le rinçage des équipements ;
- L'impact écologique, un détergent biodégradable sera préféré ;
- Son prix.

4) <u>Méthode de nettoyage</u>

Il existe trois méthodes de nettoyage :

<u>Le nettoyage manuel</u>: est réalisé uniquement par du personnel qui doit être formé et habilité à la réalisation du nettoyage. Le principal inconvénient de cette méthode est le manque de reproductibilité entre le personnel réalisant ce nettoyage. Afin de l'augmenter, un mode opératoire doit être rédigé en détaillant de façon claire et précise toutes les étapes clés à respecter avec la concentration des détergents à utiliser, la température du procédé et le temps de nettoyage.

<u>Le nettoyage semi-automatique</u>: est réalisé en deux parties, la première est manuelle avec un prélavage des équipements par le personnel. Puis, dans un second temps, les équipements sont placés dans un système de lavage.

<u>Le nettoyage automatique</u>: aussi appelé nettoyage en place (NEP). Il s'agit d'un système de nettoyage intégré dans les équipements de production. Ces systèmes exercent un contrôle constant des paramètres du procédé de nettoyage (temps, concentration du détergent, température). Cette méthode est à privilégier car elle est reproductible et n'utilise pas de personnel.

Le choix de la méthode de nettoyage dépendra des *équipements* et de la *criticité des étapes de production*. Dans tous les cas, la bonne réalisation de celui-ci permet de limiter le risque de contamination croisée en empêchant la rétention de particules ou de PSF sur le matériel.

2.2.2 Choix des équipements

Selon le paragraphe 3.39 des BPF « Le matériel de production ne doit présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée. » Le choix des équipements de production permet de réduire le risque de contamination croisée en fonction des matériaux qui le constituent.

Par exemple, des équipements à base d'*acier inoxydable* seront préférés à d'autres matériaux car il a une surface lisse, ce qui en fait une surface plus facilement nettoyable et permet d'éviter les zones de rétention. Il a aussi la propriété d'être peu sensible à la corrosion, ce qui fait de lui, un matériel permettant de diminuer le risque de contamination croisée.

Certains équipements auront une utilisation spécifique pour un seul PSF, de par leur composition ou de leur difficulté à être nettoyés pouvant provoquer une rétention de particules sur l'équipement. Ces derniers doivent être identifiés afin d'éviter la confusion entre différents équipements lors de l'utilisation.

2.2.3 Caméra

Sur les lignes de conditionnement des formes blisters, des systèmes de vision ou caméras peuvent être installés et qualifiés dans le but de contrôler la conformité des PSF conditionnés. Si la caméra détecte un mélange entre deux PSF, elle ordonnera à l'équipement de conditionnement d'éjecter le blister contenant le défaut pour être contrôlé manuellement par les opérateurs. Le fonctionnement des caméras sera détaillé dans la partie 4 du manuscrit.

2.3 Main d'œuvre

2.3.1 Formation

Chaque personne travaillant sur les lignes de conditionnement doit suivre un processus de formation conformément au paragraphe 2.10 à 2.12 :

- 2.10 « Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production et de stockage. [...] »
- 2.11 « A côté de cette formation de base sur la théorie et la pratique du système de gestion de la qualité et des bonnes pratiques de fabrication, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées. [...] Les enregistrements de formation doivent être conservés. »
- 2.12 « Il convient d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier, par exemple les zones à atmosphère contrôlée ou les zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants. »

Cela commence par une formation sur l'hygiène et la sécurité puis par un accueil qualité qui intègre les messages généraux et applicables sur le site en matière de qualité et de BPF. Il permet aux participants de cerner le contexte réglementaire applicable aux industries de santé, son enjeu en termes de sécurité pour les patients et les règles fondamentales de travail qui en découlent.

Puis, il suivra un parcours de formation initiale dans lequel le personnel doit prendre connaissances des modes opératoires et procédures applicables à son service dans le but de connaître le fonctionnement et le principe général des BPF.

Ensuite, il suivra une formation et une évaluation d'habilitation en fonction du poste de travail qui lui sera attribué.

Un programme de formation annuel aux BPF est prévu et dispensé à tout le personnel intervenant dans l'environnement BPF du site. Une formation aux risques de contamination croisée est inscrite dans ce programme.

Tous les éléments de formation doivent être enregistrés et conservés dans un dossier de formation.

2.3.2 Habillage

Le respect des règles d'hygiène, de sécurité et d'habillage par le personnel participe à la diminution du risque de contamination croisée et de mélanges. Conformément au paragraphe 2.18 des BPF: « Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent. »

Ainsi, des procédures détaillent les tenues à porter en fonction des différentes zones de production, les techniques d'habillage, de lavage et de désinfection des mains. Les tenues utilisées en zone de production ne doivent pas être portées dans d'autres zones comme la cafétéria ou les salles de pauses.

La tenue de travail est ainsi obligatoire et doit être :

- Correctement portée;
- De dimension adaptée, sans plis susceptibles de retenir des produits, ce qui provoquerait un risque de contamination croisée ;
- Régulièrement vérifiée ;
- Maintenue constamment dans un état propre ;
- Changée de manière régulière.

2.4 Matières

<u>Identification des composants (étiquette)</u>

Les PSF et articles de conditionnements entrants dans la composition du produit fini ont l'obligation d'être identifiés ou étiquetés conformément au paragraphe 5.12 des BPF : « À tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important et , le cas échéant, les locaux utilisés, doivent être étiquetés ou identifiés par tout autre moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage, si nécessaire et le numéro de lot »

Il faut aussi porter une attention particulière sur le stockage des articles de conditionnement afin d'éviter tout risque de substitution et de ce fait de mélanges. En effet, le paragraphe 5.46 des BPF portant sur les articles de conditionnement stipule « Ils doivent être stockés dans les zones convenablement protégées en vue d'empêcher tout accès non autorisé. Les étiquettes volantes et les autres articles de conditionnement imprimés en vrac doivent être stockés et transportés dans les boîtes individuelles et fermées de façon à éviter toute substitution. »

Ainsi, toutes les entrées de composants sur une ligne de conditionnement devront être contrôlées par une identification et un enregistrement des composants détaillés dans le paragraphe 2.5.3.

2.5 Méthodes

2.5.1 Traçabilité dans le dossier de lot

Selon le paragraphe 4.19 des BPF : « Des instructions de conditionnement approuvées doivent exister pour chaque produit, chaque type et chaque taille de conditionnement. », les instructions ou techniques de conditionnement contiennent toutes les informations nécessaires pour effectuer le conditionnement d'un produit, elle contient par exemple, les références d'articles à utiliser, les paramètres machines à utiliser ou les étapes de production.

Ces instructions sont incluses dans un logiciel qui est utilisé sur toutes les lignes de conditionnement. Ce logiciel permet ainsi à l'opérateur de rentrer toutes les informations obtenues lors de la production et de les enregistrer pour le dossier de lot. Le logiciel permet aussi d'assurer un suivi entre la concordance des informations rentrées et celles demandées par l'instruction. Cela permet de s'assurer de la détection d'éventuels écarts.

2.5.2 Nettoyage et vide de ligne

Le vide de ligne correspond en une étape à part entière de la production qui permet de prévenir efficacement les mélanges « mix-up ». Elle a pour objectif de s'assurer de l'absence de toutes traces du PSF et des articles de conditionnement dans les boxes de conditionnement. C'est la dernière étape d'une production d'un lot et le personnel habilité doit vérifier l'absence de tous ces éléments dans toutes les zones de rétentions identifiées dans le mode opératoire correspondant. Comme indiqué dans le paragraphe 4.19 des BPF : « f) les vérifications à mettre en œuvre pour s'assurer de l'élimination de tout produit, document ou composant précédent non requis au niveau des équipements et du poste de travail (vide de ligne) et que ces derniers sont propres et adaptés à l'usage » et afin de d'aider le personnel dans la réalisation du vide de ligne, des balises sont placées à chaque emplacement des zones de rétentions.



Figure 8 - Exemple de balise d'une zone de rétention sur une ligne de conditionnement du laboratoire Sanofi, afin de faciliter l'opération de vide de ligne.

Une fois le vide de ligne effectué, un nettoyage de la ligne est effectué afin d'enlever toute trace de la production précédente. Cette étape est réalisée en envoyant le matériel à la laverie et à l'aide d'une soufflette et de chiffon imbibé d'alcool dans les boxes de conditionnement pour le matériel non démontable.

Après le nettoyage, une *vérification du vide de ligne* est effectuée. Cette étape correspond à la première étape de la production d'un nouveau lot conformément au paragraphe 5.50 des BPF: « Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile. Cette vérification de "vide de ligne" doit être effectuée suivant une procédure appropriée. »

La *vérification du vide de ligne* est effectuée par une personne habilitée différente de celle ayant réalisé le *vide de ligne*. Le personnel effectue la vérification en se munissant du mode opératoire de vide de ligne et vérifie l'absence d'élément de la production précédente aux niveaux des zones de rétention identifiées. Ainsi, la réalisation du vide de ligne, du nettoyage et de la vérification de vide de ligne permet de s'assurer de l'absence totale de PSF, produit semi-

conditionné, article de conditionnement et produit fini de la production précédente pouvant entrainer un mélange « mix-up » lors de la production suivante.

2.5.3 Identification des composants

Les composants (PSF et articles de conditionnement) entrant sur une ligne de conditionnement doivent obligatoirement être identifiés avant leur utilisation. Le paragraphe 5.52 des BPF stipule : « La quantité, l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement de tous les produits et articles de conditionnement doivent être contrôlées au moment de leur fourniture à l'atelier de conditionnement. »

Ainsi, lors de la réception des composants sur la ligne de conditionnement, les opérateurs doivent s'assurer visuellement de la conformité des articles qu'ils réceptionnent. Par exemple :

- L'état des cartons et des bobines ;
- La présence d'étiquette ;
- La concordance entre les références des étiquettes des articles et la liste des composants à installer ;
- La nature des éléments ayant une incidence sur les contrôles à réaliser.

Une fois l'inspection visuelle des composants entrants finie, les opérateurs doivent les identifier informatiquement dans le dossier de lot. Pour cela, ils utilisent des douchettes afin de lire les code-barres présents sur les composants. Si la lecture est conforme à l'instruction de conditionnement, une réponse conforme sera donnée par le lecteur. Dans un cas de mélange « mix-up », le lecteur affichera la non-conformité de la lecture.



Figure 9 - Exemple de douchette d'identification des composants.

2.5.4 Vérification avant démarrage

Avant de commencer une nouvelle production, des changements d'outillages et des réglages sont effectués sur les lignes de conditionnement. Ce qui implique d'utiliser des articles de conditionnement comme :

- Des blisters vides, sans mentions mobiles (ex : date de péremptions)
- Des étuis vides, sans mentions mobiles

La vérification avant démarrage n'est pas une obligation décrite dans les BPF. Néanmoins, le site de Sanofi a mis en place cette méthode dans le but de ne pas envoyer d'élément de réglages dans les productions. Le risque ici, serait de retrouver ces éléments de réglages encore présents sur les lignes lors du lancement de la production. Pour éviter cela, une vérification avant démarrage est obligatoire avant le début du conditionnement des premiers étuis.

La réalisation de la vérification doit être effectuée par du personnel habilité et consiste dans un premier temps à vérifier l'absence d'éléments de réglages dans différentes zones de la ligne identifiées dans un mode opératoire. Ce dernier doit être à disposition du personnel lors de cette vérification. Puis, dans un second temps, il faut vérifier la conformité du conditionnement. Pour cela, il faut prélever les premiers blisters et étuis produits et vérifier différents points comme :

- Le nombre de blister par étuis ;
- La référence de la notice ;
- La référence de l'étuis.

Une fois ces deux étapes effectuées, l'opérateur doit renseigner dans le dossier de lot, la conformité de celle-ci. La vérification avant démarrage permet une seconde vérification de l'identification des composants et permet également de s'assurer qu'aucun élément de réglages ne se retrouvera dans la production.

2.5.5 Sécurités pharmaceutiques

Il d'agit de dispositifs automatiques installés sur les équipements des lignes de conditionnement qui permettent d'assurer la présence, l'intégralité et la conformité des PSF, des articles de conditionnement et des produits finis.



Figure 10 - Exemple de dispositif de sécurité pharmaceutique sur une ligne de conditionnement du laboratoire Sanofi.

En pratique, lorsque le dispositif détecte une non-conformité (exemple : un mélange « mix-up »), il l'éjecte hors de la ligne. S'il détecte trois fois de suite la même non-conformité, la ligne de conditionnement s'arrête automatiquement.

Afin de s'assurer de l'efficacité des sécurités pharmaceutiques, une check-list permettant de tracer la vérification des systèmes de détection automatique par des tests prédéfinis doit être remplie à chaque début de nouveau lot et lors d'intervention sur l'équipement et ceci conformément au paragraphe 5.57 des BPF : « Le fonctionnement correct de tout lecteur de code électronique, compteur d'étiquettes ou dispositif semblable doit être contrôlé ».

A titre d'exemple, afin de vérifier le bon fonctionnement du lecteur de code d'article de conditionnement, il est possible de masquer une partie du code d'un étuis avec un trait au feutre, le repérer à l'aide d'une croix et vérifier l'éjection de celui-ci (Figure 11).

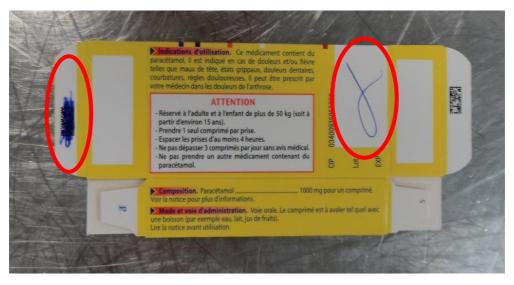


Figure 11 - Exemple d'étui utilisé pour la vérification des sécurités pharmaceutiques.

Si cette check-list est conforme, l'opérateur doit renseigner dans le dossier de lot, la conformité de cette dernière.

Ainsi, la présence et le contrôle du fonctionnement de ces dispositifs permet de s'assurer qu'un mélange « mix-up » serait immédiatement détecté et éjecté de la ligne de conditionnement.

2.5.6 Contrôle en cours de production

Le contrôle en cours de production ou In Process Control (IPC), en anglais, est une opération de contrôle qualité de la production qui a pour but de garantir la conformité du produit fini. Il doit obligatoirement être effectué en début de production sur les premiers produits finis conditionnés, après la vérification des sécurités pharmaceutiques. Sur le site de conditionnement de Sanofi, un IPC doit être effectué au maximum toutes les deux heures puis sur les derniers produits finis de la production. Cela permet d'avoir une fréquence régulière pour détecter le plus rapidement possible des défauts en cours de production.

Conformément au paragraphe 5.59 des BPF:

Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants :

- a) l'apparence générale du conditionnement ;
- b) la présence de tous les éléments de conditionnement ;
- c) l'utilisation correcte des produits et des articles de conditionnement ;
- d) l'exactitude des surimpressions ;
- e) le bon fonctionnement des contrôles de ligne.

Les échantillons prélevés sur une ligne de conditionnement ne devraient pas être remis dans le lot.

Lors du contrôle, l'opérateur doit vérifier la conformité du PSF et des articles de conditionnement par rapport à ce qui est décrit dans sa technique de production et en rentrant les références des articles dans le logiciel.

Ainsi, l'auto-contrôle est un moyen supplémentaire d'identifier un mélange « mix-up » lors de la production grâce à la vérification de l'utilisation des produits et des articles de conditionnement conforme à la technique de conditionnement.

Partie 4 : Exemple d'application de la gestion du risque Qualité : Mise en place d'une étude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification de caméra utilisée au conditionnement

1 Généralités

1.1 Qualification des équipements

Le processus de qualification des équipements fait partie d'un projet qui suit le principe du cycle en V. Il est caractérisé par une partie descendante correspondant à la conception de l'équipement chez le fournisseur. Puis d'une partie ascendante correspondant à l'installation et la qualification chez l'utilisateur.

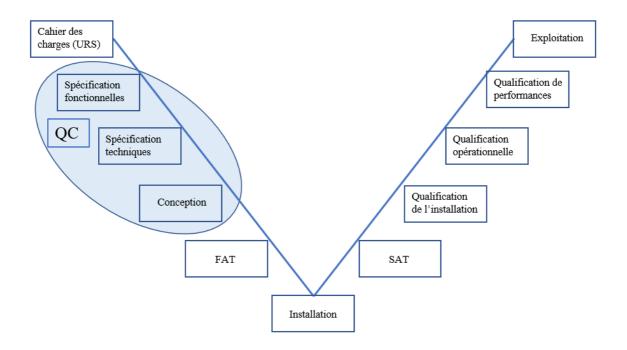


Figure 12 - Cycle en V d'un processus de qualification.

Les différentes étapes du processus de qualification sont :

1.1.1 Cahier des charges de l'utilisateur

Le cahier des charges de l'utilisateur ¹⁹(CCU) ou User Requièrent Specification (URS) en anglais est un document, rédigé par l'utilisateur, décrivant le plus précisément possible le besoin de celui-ci concernant la demande d'acquisition d'un équipement ou d'un système à un fournisseur. Cela correspond à la première étape du programme de qualification d'un équipement.

1.1.2 Qualification de conception (QC)

La qualification de conception permet de vérifier de façon documentée que les spécifications fonctionnelles et techniques de la conception de l'équipement, installation, ou systèmes par exemple, correspond aux attentes du site préalablement définies dans le CCU.

La QC doit ainsi répondre aux besoins des utilisateurs en répondant aux critères de conformité du produit et que les éléments critiques soient bien maitrisés.

1.1.3 Test d'acceptation en usine

Les tests d'acceptation en usine (TAU) ou Factor Acceptance Test (FAT) sont des tests réalisés par l'utilisateur chez le fournisseur avant la livraison de l'équipement commandé. La FAT permet de s'assurer que toutes les fonctions et composants critiques de l'équipement fonctionnent de manière efficace. Le cas échéant, la FAT permet d'identifier des écarts par rapport au CCU et de les faire rectifier avant la livraison.

1.1.4 Test d'acceptation sur site

Les tests d'acceptation sur site (TAS) ou Site Acceptance Test (SAT), sont les tests réalisés par l'utilisateur sur son site. Ils permettent de vérifier que l'équipement est complet et que les modifications demandées en FAT ont été appliquées.

1.1.5 Qualification de l'installation

La qualification de l'installation (QI) est une étape de vérification documentaire de la conformité de l'installation de l'équipements par rapport aux recommandations du fournisseur.

1.1.6 Qualification opérationnelle

La qualification opérationnelle (QO) est une étape de vérification du fonctionnement de l'équipement sur toute la gamme d'exploitation prévue.

1.1.7 Qualification de performance

La qualification de performance (QP) est une étape qui permet de vérifier que l'équipement soit en mesure de fonctionner de manière reproductible et efficace. ¹⁷ La QP sert à démontrer que l'équipement est apte à donner des produits conformes aux exigences attendues et à garantir la qualité du produit.

1.2 Définition d'un « pire cas » ou « wurst-case »

Les BPF définissent le terme « wurst-case » ou « pire cas » dans le glossaire comme la « Condition ou ensemble de conditions intégrant les circonstances et les limites de traitement supérieures et inférieures, dans le cadre des procédures standard de fonctionnement, qui définissent les plus grandes chances d'échec du produit ou du processus par rapport aux conditions idéales. De telles conditions n'induisent pas nécessairement l'échec du produit ou du procédé. »¹⁷

Le worst-case correspond au cas le plus défavorable lors de l'utilisation normale. Ainsi, dans les systèmes de qualification, le worst-case est principalement utilisé car s'il est possible de qualifier pour ce pire cas, cela signifie que les autres cas seront aussi qualifiés.

1.3 Fonctionnement d'une ligne de conditionnement

Le processus de conditionnement d'une ligne blister consiste à incorporer un comprimé, aussi appelé PSF dans son conditionnement primaire, le blister. Celui-ci, est introduit avec une notice dans un étuis (conditionnement secondaire) qui est ensuite regroupé avec d'autres étuis dans une caisse en carton (conditionnement tertiaire). Les caisses sont ensuite envoyées en logistique pour être mises sur des palettes puis expédiées vers les centres de distribution.

Les lignes de conditionnement des blisters sont divisées en trois parties distinctes :

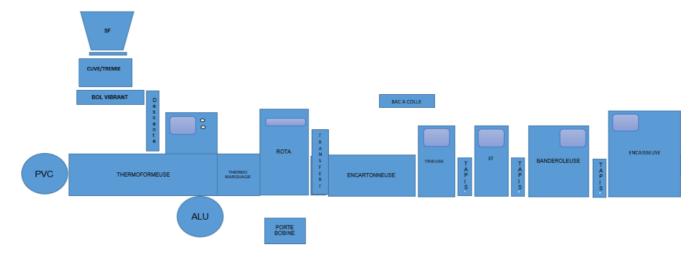


Figure 13 - Schéma d'une ligne de conditionnement de blister.

- Partie conditionnement primaire

Le PSF sera acheminé, depuis la logistique jusqu'à la ligne, dans un conteneur via un système de monorail se situant au-dessus des lignes de conditionnement. Le conteneur va se placer au-dessus de la cuve ou de la trémie et s'ouvrir dans celle-ci.

Un bol ou couloir vibrant acheminera les PSF dans une descente à canaux pour arriver au niveau de la zone de répartition. A ce stade, ils sont déposés dans les alvéoles des blisters, préalablement formés grâce à une thermoformeuse en amont.

Les blisters incrémentés de PSF passent ensuite sous la caméra qui détecte s'il ne manque pas de PSF, s'il y a des comprimés cassés ou s'il y a la présence de plus d'un PSF dans les alvéoles des blisters, le cas échéant les blisters non conformes sont éjectés.

Les blisters conformes sont ensuite scellés par une thermoscelleuse et les mentions mobiles, c'est-à-dire, le numéro de lot et la date de péremption, sont ajoutées sur les blisters.

- Partie conditionnement secondaire

Les blisters arriveront de la partie primaire par des convoyeurs. La rota notice déroulera la bobine de notices puis les pliera pour être mises en étuis (conditionnement secondaire) avec les blisters grâce à l'encartonneuse. Les mentions mobiles seront ajoutées par la suite. En fonction des pays, une vignette peut être déposée sur l'étuis grâce à la vignetteuse.

Pour finir, plusieurs étuis seront regroupés ensemble en fardeau via la banderoleuse.

- Partie conditionnement tertiaire

Un tapis de transfert emmène les fardeaux dans l'encaisseuse afin de les regrouper dans une caisse (conditionnement tertiaire). Celles-ci, seront identifiées par des étiquettes et seront envoyées en logistique pour être stockées avant la libération du lot pour le marché.

1.4 Fonctionnement de la caméra

Situé dans la partie primaire de la ligne de conditionnement, la caméra des blisters a pour fonction de contrôler à 100% la présence des PSF dans les alvéoles ainsi que leur conformité (morphologie et couleur).

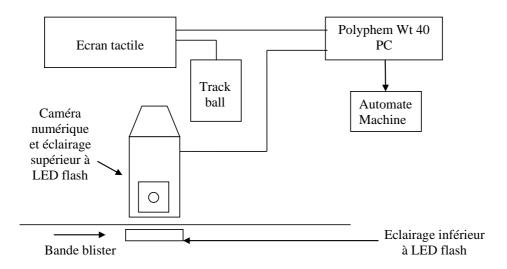


Figure 14 - Schéma de la caméra.

La caméra est constituée :

- D'une caméra numérique couleur avec un objectif, une unité d'éclairage à LED et une carte de gestion des éclairages.
- D'un écran tactile de visualisation pour l'analyse des images enregistrées par la caméra via une interface entre un automate et une machine.

Le principe du contrôle correspond à la prise d'une photographie lors du passage des blisters sous la caméra. Les blisters remplis sont éclairés par un éclairage supérieur (LED flash) et un éclairage inférieur (LED flash). Les images de la caméra sont traitées et numérisées puis comparées à l'image de référence préalablement enregistrée par un apprentissage du système en début de production.

La comparaison des comprimés se fait sur plusieurs critères tels que :

- la surface,
- la forme,
- la couleur,
- la taille,

Si un de ces critères n'est pas vérifié avec plus ou moins la tolérance programmée, le blister est éjecté.

Sur le site de conditionnement de Sanofi, les caméras sont déjà qualifiées et utilisées pour leur fonction première qui consiste à contrôler le remplissage à 100 % des blisters. Ce qui permet de prévenir la production d'un blister avec une alvéole vide ou la présence d'un demicomprimé. Cependant, ils ont aussi la fonctionnalité de contrôler la conformité du PSF

conditionné par rapport à une image de référence préalablement enregistrée par un apprentissage du système. Ainsi une étude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification de la détection des mix-up par les caméras peut être mis en place.

2 Etude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification de la caméra

2.1 Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude est de mettre en place une analyse de risque permettant de déterminer les comprimés « pire cas » à utiliser (en fonction du PSF utilisé sur les lignes de conditionnement) lors des étapes de qualification du système de vision pour détecter les mix-up. Comme défini dans la définition des « pire cas », si la caméra est capable de détecter le pire cas de mix-up, alors, elle sera capable de détecter tous les autres cas.

La qualification de la détection des mix-up par les caméras permettrait ainsi de réduire le risque de contamination par un autre PSF sur une même ligne de conditionnement.

2.2 Choix de la méthode de détermination des comprimés à utiliser

La première étape de gestion des risques qualité étant l'identification du risque, il faut d'abord identifier les dangers et les risques associés au problème posé.

La problématique posée consiste en la non-qualification de la caméra à la détection de contamination (par d'autres comprimés qui n'appartiennent pas au même lot de PSF) lors du conditionnement sous blister. Le danger est ici extrinsèque car il est lié au fonctionnement du système en lui-même, le risque serait de conditionner des PSF avec la présence d'un autre PSF ayant pour conséquence finale la prise non voulue d'un médicament par un patient. Cette prise pourrait entrainer un risque pour le patient, une réclamation client, un rappel de lot et des conséquences pour le site de production.

Ainsi, la véritable problématique est « Comment qualifier la caméra, afin qu'elle puisse détecter et éjecter les blisters présentant un ou plusieurs comprimé(s) différent(s) de celui attendu par l'équipement ? »

La caméra est capable d'identifier et d'éjecter les blisters comprenant un comprimé différent de celui attendu. Pour qualifier la caméra, il va falloir déterminer les comprimés à tester en fonction des paramètres d'identification de la caméra.

Pour déterminer cela, une méthode de gestion des risques qualité est nécessaire. Une méthode d'analyse quantitative permettant une hiérarchisation des risques sera la plus adaptée. Ainsi,

une analyse de risque se basant sur la méthode de l'AMDEC et plus précisément sur l'utilisation du Risk Priority Number (RPN) semble la plus adaptée.

2.3 Mise en place de l'étude de détermination des comprimés à utiliser pour la qualification

Pour déterminer les comprimés à utiliser, lors des étapes de qualification de la caméra. Il faut en premier lieu définir les critères de :

- Gravité
- Occurrence
- Détectabilité

Une fois ces critères définis, il faut établir des grilles de cotation qui serviront à l'évaluation des critères, puis au calcul du RPN. Ce qui permettra de déterminer les comprimés définis comme « pire cas » à utiliser dans la qualification des systèmes de vision.

2.3.1 Définition des critères

L'évènement à évaluer est la détection d'un corps étranger dans un blister. Ici le corps étranger correspond à un PSF autre que celui en cours de conditionnement.

Il faut dans un premier temps, définir les trois critères :

- *La gravité* correspond à la contamination par la présence d'un autre PSF que celui utilisé pour le conditionnement.
- *L'occurrence* correspond à la probabilité d'apparition d'une contamination au cours du conditionnement.

Comme nous recherchons à valider la détection d'une contamination par les systèmes de vision, ces deux critères seront cotés à 1.

 La détectabilité correspond à la détection par la caméra de la présence d'un autre PSF que celui utilisé pour le conditionnement.

Ainsi la détection par la caméra sera le critère clé et le RPN s'effectuera par la division de ce critère en trois sous critères. Les systèmes de vision étant capables d'identifier les comprimés en fonction des dimensions, de la forme et de la couleur, ces trois paramètres nous serviront de critères pour le RPN.

Ainsi, le RPN de détection du risque de contamination par un autre PSF est égale à :

Risk Priority Number = **dimension** x **forme** x **couleur**

2.4 Établissement des grilles de cotations

Une fois les critères du RPN définis, il faut établir une grille de cotation de ces critères.

> La dimension

La caméra est capable de visionner la surface supérieure du PSF pour laquelle une tolérance de 30% est appliquée. Cette surface est nommée « surface de référence ».

Pendant le conditionnement, un PSF sera conforme si sa surface est comprise dans l'intervalle Surface de référence ± 30%.

D'autres PSF conditionnés sur le site ont des surfaces incluses dans cette intervalle et sont donc considérés comme ayant un risque élevé de non-détection par le système de vision. Ces PSF ont donc un score de 3.

Si les PSF possèdent une surface non incluse dans l'intervalle précédent, le système de vision les estimera comme non conformes et le blister concerné sera éjecté. Dans ce cas, le risque de non-détection de la contamination est faible et ces PSF ont un score de 1.

Pour évaluer efficacement le critère de *dimension*, il faut comparer la surface des PSF à la surface des alvéoles du blister correspondant au PSF conditionné. Un PSF possédant une surface supérieure à celle de l'alvéole ne présente pas de risque de contamination car il ne peut pas rentrer dans l'alvéole donc le système de vision éjectera le blister car celui-ci possède une alvéole vide. Ainsi son score est de 0.

A l'inverse, un PSF avec une surface inférieure à l'alvéole peut être conditionné et présente un risque de contamination, son score est de 3.

Nous obtenons ainsi la première matrice concernant les dimensions :

Tableau 11 - Matrice de cotation de la dimension.

Matrice 1 : Dimensions	Surface du PSF / Surface des alvéoles		
	0	3	
Surface du PSF / Surface de	1	0	3
référence	3	3	9

> Forme du produit semi-fini

La caméra est capable de visionner la forme du PSF en effectuant la mesure de l'axe long et de l'axe court de ce dernier, pour laquelle une tolérance de 30% est appliquée. Ainsi, grâce à une estimation du risque par le produit des dimensions de l'axe long et l'axe court, nous obtenons pour le PSF conditionné une « forme de référence »

Pendant le conditionnement, un PSF est considéré comme conforme si le produit des dimensions de l'axe long et l'axe court est compris dans l'intervalle forme (axe long x axe court) de référence ±30%.

Ainsi si d'autres PSF conditionnés sur le site ont des formes incluses dans cette intervalle, ils sont donc considérés comme ayant un risque de non-détectabilité par le système de vision. Ces PSF ont un score de 3.

Si le PSF possède une forme non incluse dans l'intervalle précédent, le système de vision les estimera comme non conformes et le blister concerné sera éjecté. Donc le risque de non-détection de la contamination est faible et ces PSF ont un score de 1.

Nous obtenons ainsi la deuxième matrice dans le tableau 8, ci-dessous, concernant la dimension par la forme décrite dans le tableau 12, ci-dessous.

Tableau 12 - Matrice de cotation de la dimension x forme.

Matrice 2 : Dimensions x For	Forme du PSF			
Widther 2. Dimensions A Pol.	1	3		
	0	0	0	
Matrice 1 : Dimensions	3	3	9	
	9	9	27	

> La couleur du semi-fini

Le critère de la couleur peut posséder des résultats variables en fonction de l'intensité lumineuse et du contraste en fonction des couleurs. De ce fait, la cotation est effectuée en fonction d'une réelle différence de couleur entre le PSF de référence et les autres PSF conditionnés sur le site.

Ainsi, s'il y a des couleurs différentes entre les 2 PSF (exemple : blanc et bleu), la caméra les estimera comme non conformes et le blister concerné sera éjecté. Donc le risque de non-détection de la contamination est faible et le score est de 2.

Si les 2 PSF possèdent des couleurs identiques ou proches (exemple : blanc et rose pâle), le risque de non-détection de la contamination est fort et le score est de 3.

Ainsi la matrice finale correspondant aux différents résultats issus du RPN est décrite dans le tableau 13, ci-dessous.

Tableau 13 - Matrice finale de cotation en fonction des différents critères.

Matrice finale : Dimensions x Forme	Couleur du PSF			
Matrice imale. Dimensions x Forme	2	3		
Matrice 1 : Dimensions x Forme	0	0	0	
	3	6	9	
	9	18	27	
	27	54	81	

La matrice finale correspond aux différents résultats issus du RPN. Les seuils d'acceptabilité sont ensuite déterminés par une méthode argumentative.

- <u>Les scores inférieurs à 9</u> correspondent à des détections d'une contamination par la caméra par la *dimension ou la forme*, le niveau de risque de contamination est alors *faible*.
- <u>Les scores 18 et 27</u> correspondent à une probabilité de détection d'une contamination par la *couleur*, leur niveau de risque est *moyen*.
- Les scores 54 et 81 correspondent aux combinaisons de risques élevés à tester pour qualifier la caméra afin qu'ils puissent détecter et éjecter les blisters contenant un mix-up.

Tableau 14 - Seuil d'acceptabilité des comprimés à tester.

Niveau du risque	RPN	Actions nécessaires
Elevé	54 ou 81	Risque de contamination non détecté élevé, les comprimés sont à tester
Modéré	18 ou 27	Risque de contamination probablement détecté
Faible	≤9	Risque acceptable, la contamination est éjectée

2.5 Création d'une matrice de détermination des comprimés worst-case

Une fois les critères définis et les grilles de cotation établies, il faut calculer le RPN des PSF à tester pour chaque type de PSF (comprimé) conditionné sur les lignes de conditionnement primaire équipées avec la caméra à qualifier.

Ainsi, la première étape est de créer un tableur de détermination des scores RPN à partir d'une base de données contenant les informations nécessaires au calcul du RPN (dimensions des PSF et des alvéoles, formes et couleurs des PSF). Ainsi, il est possible de déterminer le RPN des différents PSF conditionnés en comparaison aux autres PSF du site.

Ce qui permet une comparaison de tous les PSF du site par rapport aux produits finis conditionnés sur une ligne.

Rang PF	List	Listes des produits finis										Désignation du semi-fini test	Surface SF en mm²
1	Couleur et forme du semi- fini		Dimensions du semi- fini				Dimensions des alvéoles		ALLEGRA ODT US 30MG	94,99			
PF	Couleur du SF		Forme SF (Axe long x Axe court) en mm²	Longueur/ Diamètre du SF	Largeur du SF	Surface SF en mm²	Désignation ligne	Type de caméra	Longueur de l'alvéole	Largeur de l'alvéole	Surface alvéole en mm²	Score sans couleur	Score avec couleur
1	saumon	batonnet biconvexe	101,43	16,10	6,30	92,90	мкз	Laetus	17,8	8,1	130,07		54
2	saumon	batonnet biconvexe	101,43	16,10	6,30	92,90	мкз	Laetus	17,8	8,1	130,07		54
3	saumon	batonnet biconvexe	101,43	16,10	6,30	92,90	MK2	Laetus	17,8	8,1	130,07		54
4	pêche	batonnet biconvexe	141,71	17,67	8,02	127,88	мкз	Laetus	19,6	9,9	172,97		54
	pêche	batonnet biconvexe	141,71	17,67	8,02	127,88	MK3	Laetus	19,6	9,9	172,97		54
6	maron	batonnet biconvexe	156,70	19,25	8,14	142,45	MK1	Covan	21,6	10,4	201,39	9	18
7	blanc et maron	batonnet biconvexe	156,70	19,25	8,14	142,45	MK1	Covan	21,6	10,4	201,39	9	18

Figure 15 - Tableur de détermination des scores RPN des produits semi-finis à tester.

Afin de déterminer le PSF worst-case à tester, tous les PSF du site sont associés à leur équipement compression et de pelliculage. L'intérêt est de diminuer le nombre de PSF qui peuvent être déterminés comme worst-case car la contamination peut s'effectuer en amont du conditionnement au moment des étapes de fabrication du PSF.

2.6 Détermination des comprimés worst-case

Pour déterminer les PSF worst-case à tester en fonction du PSF conditionné, il faut référencer, à partir de la matrice de détermination, les PSF ayant un score de 54 ou 81 sur le tableur de détermination des scores RPN.

Une fois le référencement effectué, il faut identifier si ces PSF sont fabriqués sur les mêmes équipements du PSF. La combinaison des RPN et de l'association des PSF à leurs équipements de fabrication ou de conditionnement permet d'obtenir un nombre restreint de PSF worst-case à tester.

S'il reste le choix entre plusieurs PSF worst-case, le choix du worst-case à tester est fait en fonction de celui ayant la forme, dimension et/ou la couleur la plus proche du PSF conditionné.

Α	В	С	D	E	F
SF produit sur le site	SF conditionné 🔻	Presse A	Presse B	Turbine A	Turbine B
SF A				Z	
SF B	X		Z	Z	
SF C					
SF D	X	Z	Z		Z
SF E					
SF F		Z			
SF G					
SF H	S	Z			Z
SF I					
SF J					
SF K				Z	
SF L				Z	
	Légende	X = 54			
		Y = 81			
		S = Même pr			
		Z = Box utilis	é pour la fabr	ication	

Figure 16 - Exemple de détermination des comprimés worst-case à utiliser lors de la qualification de la caméra.

La figure 16, ci-dessus présente un exemple de détermination des comprimés worst-case à utiliser lors de la qualification de la caméra. Ici, le PSF conditionné sur la ligne (colonne B) correspond au PSF H produit sur le site pharmaceutique. Ce PSF est fabriqué dans le box de compression contenant la presse A et il est pelliculé dans le box contenant la turbine A.

Afin de déterminer le comprimé worst-case, le RPN du PSF conditionné sur la ligne est calculé en comparaison aux autres PSF du site. Les PSF B et D possèdent un score de 54, ils peuvent être utilisés pour la qualification. Cependant, pour avoir qu'un seul PSF à utiliser il faut regarder s'ils sont fabriqués sur les mêmes presses ou turbines.

Le PSF B est compressé sur la presse B et pelliculé sur la turbine A.

Le PSF D peut être compressé sur les presses A et B et pelliculé sur la turbine B.

Ainsi le PSF D sera déterminé comme comprimé worst-case à utiliser lors de la qualification de la caméra car il possède un score de 54 et il est fabriqué sur la même presse et turbine de pelliculage que le PSF conditionné sur la ligne.

3 Qualification de la caméra

La qualification de la caméra est effectuée par le service de qualification. Pour cela, il doit dans un premier temps rédiger le protocole de qualification, incluant le mode opératoire des tests à effectuer, qui sera ajouté au dossier de qualification du système de vision.

Le test de détection de mix-up de PSF est un test de qualification opérationnel et permet de vérifier le fonctionnement de l'équipement.

Le test à effectuer pour qualifier l'équipement consiste à :

- Mettre en marche la ligne de de conditionnement primaire.
- Alimenter en PSF les alvéoles des blisters.
- Arrêter la ligne lorsque les blisters avant la caméra sont remplis.
- Remplacer un PSF conforme d'une alvéole située au centre de la zone d'intérêt par un PSF worst-case préalablement déterminé lors de l'étude (cf figure 17).
- Remettre en marche la ligne et constater l'arrêt de celle-ci lors de la détection du défaut et l'affichage de celui-ci par l'écran de la caméra.
- L'acquittement nécessaire du défaut pour autoriser le redémarrage de la ligne et l'éjection du blister contenant le mix-up.
- Récupérer le blister éjecté et vérifier la présence du PSF étranger.

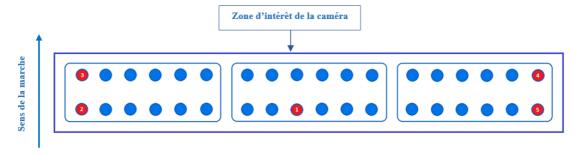


Figure 17 - Zone d'intérêt du test de qualification de la détection des mix-up par la caméra.

Une fois le test effectué, le service de qualification complète le résultat du test dans le protocole puis redéploye le test pour les quatre autres zones d'intérêt. Si tous les tests sont concluants, l'équipement sera qualifié et la caméra pourra utiliser la fonction de détection des mix-up lors du conditionnement.

4 Résultats

L'étude a ainsi permis de définir les comprimés « worst-case » à utiliser en fonction des PSF conditionnés dans le cadre de la qualification du système de vision d'une ligne de conditionnement. La réalisation des tests de qualification avec ces comprimés a été concluante et ont permis d'obtenir une qualification conforme de la caméra. Ce qui permet d'utiliser la fonction de détection des mix-up lors des productions. Ces résultats permettront de déployer cette méthodologie sur les autres lignes de conditionnement dans le but de qualifier les caméras à la détection des mix-up.

Cette étude permet de diminuer le risque de mix-up sur les lignes de conditionnement et pourra également être réutilisée dans le cadre de déviations ou de réclamations portant sur les mix-up. Elle permettra de mener des investigations pour définir le risque de contamination lors de différents évènements. Ainsi, ce travail s'inscrit dans l'amélioration continue de la qualité des systèmes en place dans le but d'assurer la délivrance de médicaments de qualité aux patients.

Conclusion

La gestion des risques qualité est aujourd'hui au cœur des activités des industries pharmaceutiques. Elle permet l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques qualité du médicament, tout au long de son cycle de vie. Ces risques qualité peuvent avoir un impact sur la qualité des médicaments et entrainer un risque pour le patient. Ainsi, leur gestion représente un enjeu majeur pour les industries pharmaceutiques en étant un gage de confiance et d'amélioration continue.

L'utilisation des méthodes d'analyse de risques, présentées dans la partie III des Bonnes Pratiques de Fabrication correspondant à l'ICH Q9 telles que l'Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité, l'analyse des dangers et des points critiques pour la maîtrise ou l'arbre des défaillances, permettent d'apporter une approche structurée à la gestion des risques dans le but de diminuer et de maîtriser les risques.

L'un des risques les plus redoutés par les industries pharmaceutiques est le risque de contamination croisée, et ou de mélange de différents produits (mix-up, en anglais). Afin de les prévenir, les Bonnes Pratiques de Fabrication fournissent des mesures organisationnelles et techniques pouvant être mises en place.

L'utilisation d'équipements complémentaires sur les lignes de conditionnement permet d'assurer une protection supplémentaire pour diminuer les risques de mélange (mix-up) de produit semi-fini, dans le but de qualifier les équipements, les méthodes d'analyse de risques peuvent être utilisées dans cette démarche. Par exemple pour la qualification d'une caméra, l'utilisation d'une méthode d'analyse de risques peut être employée dans le but de déterminer les comprimés à utiliser lors de la qualification de celle-ci. Cela permet de diminuer le risque de mix-up, ce qui est la priorité pour les industries pharmaceutiques afin de protéger au maximum le patient.

Bibliographie

- (1) Pierandrei, L. Risk Management, Dunos Edition; 2019.
- (2) Définitions : risque Dictionnaire de français, Larousse Edition ; 2022.
- (3) Définitions : Danger Dictionnaire de Français, Larousse Edition ; 2022.
- (4) Roix, A. Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie: Mise En Place d'une Démarche de Gestion Des Risques Qualité Sur Un Site Pharmaceutique Exploitant, Université Rouen Normandie; 2020.
- (5) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Bonnes Pratiques de Fabrication Partie III* ; 2021.
- (6) Le Ray, J. De La Gestion Des Risques Au Management Des Risques: Pourquoi? Comment?; Afnor Edition; 2015.
- (7) Branch, S. K. *Guidelines from the International Conference on Harmonisation (ICH)*; Quantitative NMR Spectroscopy; Vol. 38. page 5; 2005
- (8) EMA. ICH Guideline Q9 on Quality Risk Management; 2006.
- (9) Landy, G. AMDEC: Guide Pratique; Afnor Edition; 2011.
- (10) Faucher, J. *Pratique de l'AMDEC*, Dunos Edition ; 2009.
- (11) Nolan, D. P. Safety and Security Review for the Process Industries: Application of HAZOP, PHA, What-IF and SVA Reviews, Gulf Publishing Company Edition; 2014.
- (12) Mortimore, S.; Wallace, C. *HACCP*; Springer US Edition; 2013.
- (13) Boutou, O. De l'HACCP à l'ISO 22000 : Management de La Sécurité Des Aliments, Afnor Edition ; 2014.
- (14) Cours "Gestion Des Risques Qualité" de Monsieur F.Lugan, Master 2 Management de La Qualité, Année 2021-2022.
- (15) Mortureux, Y. Analyse Préliminaire de Risques. *Tech. Ing.* 2002. https://doi.org/10.51257/a-v1-se4010.
- (16) PQRI. Risk Ranking and Filtering. https://pqri.org (accessed 2022-09-22).
- (17) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Bonnes Pratiques de Fabrication* ; 2021.
- (18) Baricault, A. Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie: Validation de Nettoyage Dans l'industrie Pharmaceutique : Cas Pratique d'un Projet de Changement d'agent de Nettoyage, Université de Bordeaux 2, 2014.
- (19) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes Pratiques de Fabrication Annexe 15 ; 2021

Université de Lille FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2022/2023

Nom : PROCUREUR Prénom : Gaétan

Titre de la thèse : La gestion des risques Qualité : Application aux risques de mélange (mix-up) de produits semi-finis sur un site de production pharmaceutique

Mots-clés : Qualité – Risques Qualité – Contamination Croisée – BPF – ICH Q9 – Méthodes de gestion des risques – AMDEC – Industrie Pharmaceutique – Conditionnement.

Résumé:

Pendant toutes les étapes du cycle de vie d'un médicament, les industries de santé font face à un nombre conséquent de risques pouvant altérer la qualité du médicament.

Pour faire face à cela, les entreprises pharmaceutiques mettent en place un système de management des risques qualité grâce à l'utilisation de méthodes de gestion du risque qualité défini dans les référentiels qualité.

Une mise en application de la méthode d'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC) est présentée dans ce travail de thèse. L'objectif était de définir les comprimés à utiliser lors de la qualification d'une caméra présente sur une ligne de conditionnement afin de diminuer le risque de mélange (mix-up) avec d'autres produits finis.

Membres du jury:

Président : Florin-Muschert Susanne, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie – UFR3S, Université de Lille

Assesseur(s), directeur de thèse : Hamoudi Mounira, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie – UFR3S. Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) :

Muniz Marie, Responsable adjoint Qualité, Bracco, Suisse Peltier Marion, Responsable Assurance Qualité Production, Sanofi, Compiègne