

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2023-2024

N° 6

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Clément ROULLIER

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05 FEVRIER 2024

**MAITRISE DE LA STERILISATION PAR L'AUTOCLAVE ET ANALYSE DE RISQUES
AU SEIN DU SERVICE ASSURANCE QUALITE DE FAREVA AMBOISE**

JURY

Président

Laurence DOUZIECH-EYROLLES, Maître de conférences Affaire Réglementaire et
Management de la Qualité, UFR Pharmacie de Tours

Membres

Mélanie BOUVIN-PLEY, Directrice de thèse, Maître de conférences en Microbiologie, UFR
Pharmacie de Tours

Rodolph CHARTIER, Responsable contrôle Environnement et Maîtrise de la Stérilité, FAREVA
AMBOISE

Maxime TRISTANT, Pharmacien Assurance Qualité Opérationnelle, FAREVA AMBOISE

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno

GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat	Soledad	ANGLAIS
------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

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

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 05 Février 2024

L'étudiant



Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Je remercie Laurence Douziech-Eyrolles d'avoir accepté d'intégrer mon jury de thèse en qualité de Présidente de jury et pour sa précieuse écoute depuis mon intégration de la filière industrie au sein de la Faculté de Pharmacie de Tours.

Je remercie Mélanie Bouvin-Pley pour le suivi, l'organisation et la construction de ma thèse.

Je remercie chaleureusement Rodolph Chartier et Maxime Tristant d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie tout particulièrement Aurélia Raoult, ma tutrice au sein du service Assurance Qualité Qualification et Validation de FAREVA AMBOISE, pour sa disponibilité et sa confiance à travers les missions qu'elle a pu me confier.

Je souhaite remercier Stéphane Clément qui m'a aiguillé et aidé à prendre mes repères durant la découverte des équipements et des process en lien avec mon sujet.

Je tiens à remercier Anne Pirondeau, Marion Ricrot, Sandrine Jarosz et Camille Guerineau qui m'ont accueilli et intégré avec beaucoup de bienveillance, au sein de leur bureau.

Un grand merci à Virginie De Matos, responsable du service, ainsi qu'à l'ensemble de mes collaborateurs de Qualification et de Validation qui ont contribué à ce que cette année soit une réussite.

Je remercie les professeurs et les intervenants du Master 2 MaBio pour la qualité de leurs enseignements. Merci à Baptiste, mon binôme de M2 en classe comme en entreprise, mon collègue et ami, pour tous ces moments partagés.

Je souhaite adresser des remerciements tout particuliers à Ludivine qui partage ma vie et par la même occasion, les relectures de mémoire et de thèse. Merci à mes parents et grands-parents pour leur soutien et leurs encouragements, afin que je réalise mes projets.

Je remercie mes amis Elise et Valentin pour leurs précieux conseils.

REMERCIEMENTS.....	5
LISTE DES ABREVIATIONS	8
LISTE DES TABLEAUX.....	9
LISTE DES FIGURES.....	11
INTRODUCTION GENERALE	13
I) La production de médicaments stériles	15
1) Le médicament stérile	15
2) Le procédé de stérilisation	16
3) Les moyens disponibles pour stériliser.....	17
4) Les autoclaves.....	18
a) Les autoclaves concernés par cette étude	20
b) La structure des autoclaves FEDEGARI 2	20
c) L’aspect fonctionnel des autoclaves.....	22
d) Le cycle d’autoclavage	24
e) Les notions liées à l’utilisation des autoclaves	25
i. Les points froids et les condensats.....	25
ii. La valeur stérilisatrice	26
5) Le service Assurance Qualité Qualification/Validation de FAREVA AMBOISE	26
6) Le Quality Risk Management (QRM)	28
a) Le risque : une composante inhérente à l’activité de production	28
b) La qualité comme ligne de conduite	30
c) Le management	32
d) Les caractéristiques du Quality Risk Management.....	33
i. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)	33
ii. L’ISO 9001 comme outil au management de la qualité	33
iii. Le Système Qualité dans l’industrie pharmaceutique selon l’ICH Q10	35
iv. La gestion du risque selon l’ICH Q9	36
II) La maîtrise de la stérilisation par autoclave et la rédaction d’analyse de risques	36
1) Le modèle de Quality Risk Management chez FAREVA AMBOISE et la conduite d’analyse de risques	36
a) La principale méthode d’analyse de risques : l’Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC)	39
b) La méthode alternative de risk ranking and filtering	41
c) Un outil complémentaire	42
2) La réalisation d’analyses de risques	43
a) Les types de charges stérilisés concernées par cette étude	43
b) Le monitoring par les thermocouples et les indicateurs biologiques	49

c) La méthodologie de collecte et d'analyse des données.....	51
d) La Qualification de Performance initiale (QP)	52
e) Les validations périodiques	53
f) Les essais supplémentaires	54
i. L'objectif des essais à travers le cas des capes 32mm	56
ii. La stratégie des essais à travers le cas des capes 32mm	56
iii. Le rapport d'essai à travers le cas des capes 32mm	57
iv. L'analyse des données à travers le cas des capes	58
3) L'analyse de risques menées sur les capes.....	59
a) La cotation	59
b) La rédaction de l'analyse de risques des capes	64
c) La conclusion de l'analyse de risques des capes	64
4) L'analyse de risques menée sur les bouchons 32mm aseptiques.....	65
5) L'analyse de risques menée sur les bouchons 32mm pour stérilisation terminale	70
6) L'analyse de risques menée sur le matériel des lignes Flacon 1 et 2	70
a) Introduction à la charge de matériel des lignes Flacon 1 et Flacon 2.	70
b) Analyse des données de la charge matériel Flacon 1.....	72
c) Cotation de l'analyse de risques de la charge matériel Flacon 1.	77
7) L'analyse de risques menée sur la charge d'équipement divers.....	82
a) Introduction à la charge de matériel Equipement divers.....	82
b) Analyse des données de la charge matériel Equipement divers B.....	85
c) Cotation de l'analyse de risques de la charge équipement divers.....	86
8) L'analyse de risques menée sur les bouchons 20mm	89
CONCLUSION	90
BIBLIOGRAPHIE.....	91
ANNEXES.....	94

LISTE DES ABREVIATIONS

ACVN : Analyse de Criticité de Validation de Nettoyage

ADC : Article De Conditionnement

AFNOR : Association Française de Normalisation

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

AQ : Assurance Qualité

AQS : Assurance Qualité Système

BIs : Indicateurs Biologiques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

EPPI : Eau Pour Préparation Injectable

EPV : Etat des lieux et Planification des Validations

FED : FEDEGARI

F0 : Valeur stérilisatrice

GMP : Good Manufacturing Practice

ICH : International Council for Harmonisation

ISO : Organisation internationale de Normalisation

NAS : Niveau d'Assurance de la Stérilité

PE : Protocole d'Essai

QRM : Quality Risk Management

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

RE : Rapport d'Essai

SEP : Stérilisation En Place

SME : Subject Matter Experts

SQP : Système Qualité Pharmaceutique

TCs : Thermocouples

VMP : Validation Master Plan

VSR : Validation Summary Report

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Etat des lieux de la législation encadrant la stérilisation par autoclave (grand stérilisateur).

Tableau 2. Descriptif des différents types de risques.

Tableau 3. Les différentes étapes dans la conduite d'une AMDEC chez FAREVA AMBOISE.

Tableau 4. Méthodologie appliquée lors d'une analyse par risk ranking and filtering.

Tableau 5. Les paramètres étudiés lors des cycles et figurant dans le rapport d'essai.

Tableau 6. Cotation du critère de gravité – capes 32mm et 20mm.

Tableau 7. Calcul du seuil de significativité de l'écart entre le F0position et le F0moyen – capes 32mm et 20mm.

Tableau 8. Cotation du critère de probabilité – capes 32mm et 20mm.

Tableau 9. Cotation du critère de détectabilité – capes 32mm et 20mm.

Tableau 10. Grille du score de criticité – capes 32mm et 20mm.

Tableau 11. Calcul du seuil de significativité de l'écart entre le F0position et le F0moyen – bouchons 32mm aseptiques.

Tableau 12. Liste du matériel présent dans les charges Flacon 1 et 2.

Tableau 13. Synthèse des pièces du matériel Flacon 1 ayant recensé les points froids.

Tableau 14. Cotation du critère de gravité – matériel Flacon 1.

Tableau 15. Cotation du critère de probabilité – matériel Flacon 1.

Tableau 16. Cotation du sous-critère de design de pièce – matériel Flacon 1.

Tableau 17. Cotation du sous-critère de matériau de pièce – matériel Flacon 1.

Tableau 18. Cotation du critère de détectabilité – matériel Flacon 1.

Tableau 19. Grille du score de criticité – matériel Flacon 1.

Tableau 20. Liste du matériel présent dans la charge Equipement divers B.

Tableau 21. Synthèse des pièces de la charge Equipement divers ayant recensé les points froids.

Tableau 22. Cotation du critère de gravité – équipement divers.

Tableau 23. Cotation du critère de probabilité – équipement divers.

Tableau 24. Cotation du sous-critère de design de pièce – équipement divers.

Tableau 25. Cotation du sous-critère de matériau de la pièce – équipement divers.

Tableau 26. Cotation du critère de détectabilité – équipement divers.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Flux des produits injectables chez FAREVA AMBOISE.

Figure 2. Représentation du digesteur de l'inventeur Denis Papin.

Figure 3. Autoclaves FEDEGARI 2 ZAC et H1 de FAREVA AMBOISE.

Figure 4. Adaptateur permettant l'entrée de sondes en validation

Figure 5. Double enveloppe de la chambre de l'autoclave.

Figure 6. Exemple de zone technique.

Figure 7. Le PID de l'autoclave FED2 H1.

Figure 8. Schéma de la propagation de la vapeur.

Figure 9. Les phases du cycle de stérilisation à l'autoclave et l'évolution des paramètres température et pression.

Figure 10. L'évolution de la température lors d'un cycle sur FED2 ZAC.

Figure 11. Stratégie de qualification et de validation chez FAREVA AMBOISE.

Figure 12. Modèle d'un système de management de la qualité basé sur les processus.

Figure 13. Organisation générale de la gestion de la qualité chez FAREVA AMBOISE.

Figure 14. Etapes et rôles dans la rédaction d'une analyse de risques chez FAREVA AMBOISE.

Figure 15. Diagramme d'Ishikawa

Figure 16. Exemples de pièces présentes dans la charge de matériel Flacon 1.

Figure 17. Exemples de bouchons (à gauche) et de capes (à droite).

Figure 18. Exemple d'un flacon après les étapes de bouchage et de sertissage.

Figure 19. Préparation des paniers de capes ou des saches de bouchons.

Figure 20. Exemple de chariots chargés avec des saches de bouchons (à gauche) ou des paniers de capes (à droite).

Figure 21. Plans de positionnement des formats maxi (à gauche) et mini (à droite) de la charge de bouchons 32mm aseptiques.

Figure 22. Exemple du diagramme de positionnement des sondes en validation de la charge maxi du matériel Flacon 1, niveau 4 du chariot 2.

Figure 23. Exemple du diagramme de positionnement des paniers de capes 32mm en validation de charge maxi.

Figure 24. Les thermocouples.

Figure 25. Cartographie des résultats des essais réalisés sur les capes 32mm dans l'autoclave FED2 ZAC.

Figure 26. Cartographie visuelle des résultats de l'analyse de risque menée sur les capes 32mm.

Figure 27. Cartographie des points froids recensés pour l'autoclave FED 2 ZAC – bouchons 32mm aseptiques.

Figure 28. Cartographie des points froids recensés pour l'autoclave FED 2 H1 ZAC – bouchons 32mm aseptiques.

Figure 29. Cartographie des points froids recensés sur FED 2 ZAC – matériel Flacon 1.

Figure 30. Cartographie des points froids recensés sur FED 2 H1 – matériel Flacon 1.

Figure 31. Schéma du design de pièce favorisant la rétention d'air résiduel.

Figure 32. Schéma du remplissage du monte jus.

Figure 33. Schéma du montage pour le test des filtres.

INTRODUCTION GENERALE

Le groupe FAREVA compte 39 sites de production dans le monde et fait partie des leaders mondiaux de la sous-traitance pharmaceutique. Le site de production pharmaceutique situé à Pocé-sur-Cisse dans l'Indre et Loire. Le site pocéen produit et/ou conditionne 1500 références pharmaceutiques et les exporte dans 130 pays. Il développe diverses formes galéniques, dont notamment des spécialités injectables.

La production de médicaments aseptiques doit respecter la réglementation appliquée à la production des médicaments. En effet, l'industrie pharmaceutique doit satisfaire des exigences réglementaires, notamment en se conformant aux lignes directrices énoncées par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les Good Manufacturing Practice (GMP). Il s'agit d'un ensemble de processus et de directives permettant de garantir une haute qualité des produits destinés aux patients. La réglementation est d'autant plus exigeante pour les spécialités injectables car celles-ci doivent répondre à des critères, dont le principal est la stérilité du produit. Afin d'atteindre ce résultat, le procédé de production doit être réalisé par remplissage aseptique ou comporter une étape de stérilisation terminale.

Actuellement, avec la parution de la nouvelle version révisée de l'Annexe 1 des GMP, la réglementation autour des médicaments injectables augmente en exigence. Il est notamment stipulé que « les processus, les équipements, les installations et les activités de fabrication doivent être gérées conformément aux principes de gestion de la qualité afin de fournir un moyen proactif d'identifier, d'évaluer scientifiquement et de contrôler les risques potentiels pour la qualité ». Le process de stérilisation doit donc être validé par des mesures physiques et le cas échéant par l'emploi d'indicateurs biologiques. Cette validation doit apporter la preuve de l'adéquation du process avec le produit et avec l'équipement tout en vérifiant son efficacité à atteindre systématiquement les conditions de stérilisation.

Le service Assurance Qualité Qualification/Validation est en charge des activités de validation et de qualification du site. Devant la nécessité d'évaluer et de justifier les pratiques traitant des procédés aseptiques, cette étude vise à apporter la preuve de la maîtrise de la stérilisation par l'autoclave.

FAREVA AMBOISE dispose de deux autoclaves afin de stériliser le matériel ou les articles de conditionnement permettant le remplissage aseptique et le conditionnement des produits injectables en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) classe A. De ce fait, des analyses de risques sont menées pour chaque type de charges stérilisées dans ces autoclaves. Les charges concernées par ces études sont : les capes 32 et 20mm, les

bouchons 32mm et 20mm aseptiques, les bouchons 32mm pour stérilisation terminale, le matériel des lignes de remplissage Flacon 1 et 2, ainsi que pour la charge équipement divers.

Sur le site, la maîtrise du procédé de stérilisation par autoclave est notamment contrôlée à travers des validations périodiques. La stratégie de monitoring des cycles lors de ces dernières dépend de la nature de la charge. La stratégie ne fait actuellement pas l'objet d'analyses de risques. Ainsi, l'objectif de ces analyses est d'apporter la preuve que les pratiques actuelles lors des validations périodiques sont adaptées, auquel cas elles seront modifiées. Cette mission s'inscrit dans une démarche de gestion des risques qualité.

Les analyses de risques sont conduites selon une méthodologie commune. Dans un premier temps, il est nécessaire de collecter des données des cycles de stérilisation. Elles sont issues des cycles de qualification de performance initiale, de validation périodique et parfois d'essais. Ensuite, une analyse des données est réalisée. Puis l'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et leur Criticité (AMDEC) est utilisée comme outil d'analyse de risques. Celle-ci permet d'évaluer qualitativement et quantitativement les risques pour chaque position (capes et bouchons) ou pour chaque pièce (matériel Flacon 1 et 2, équipement divers). Cela permet finalement de statuer sur le besoin ou non d'optimiser la stratégie de monitoring actuellement utilisée en validation périodique.

Dans un premier temps, nous aborderons les aspects généraux, normatifs et techniques de ce sujet. Dans une seconde partie, nous présenterons l'application des principes à travers la méthode et les outils d'analyse de risques qualité utilisés.

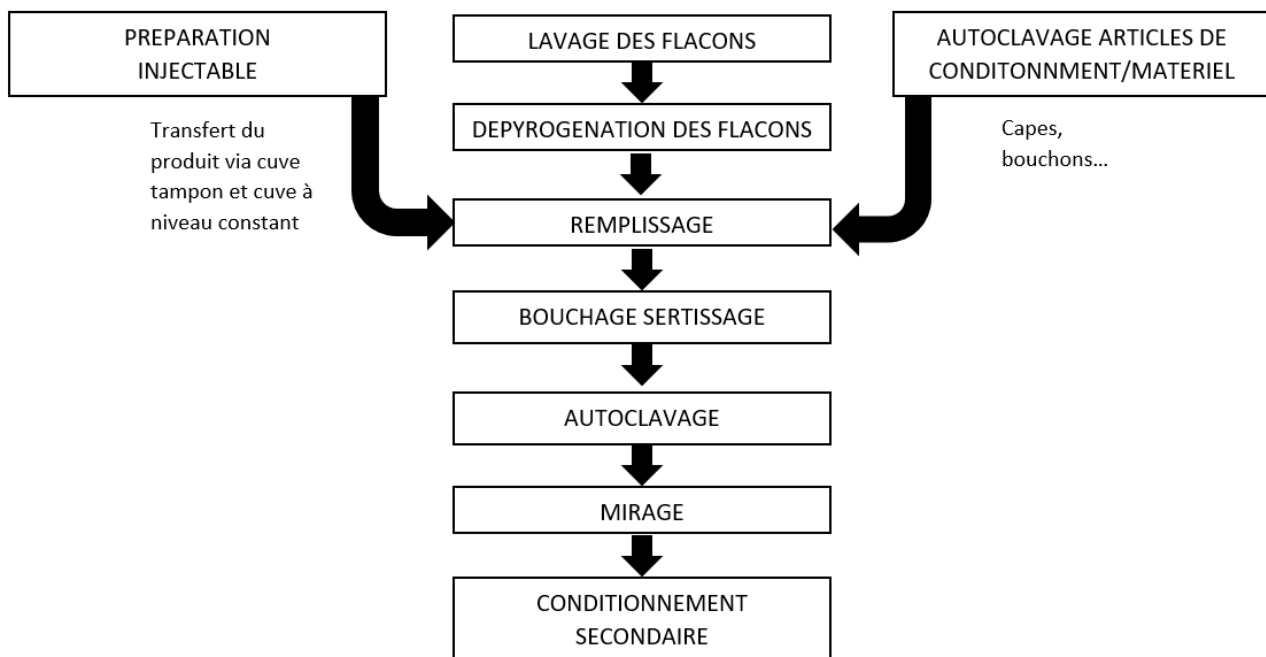
l) La production de médicaments stériles

1) Le médicament stérile

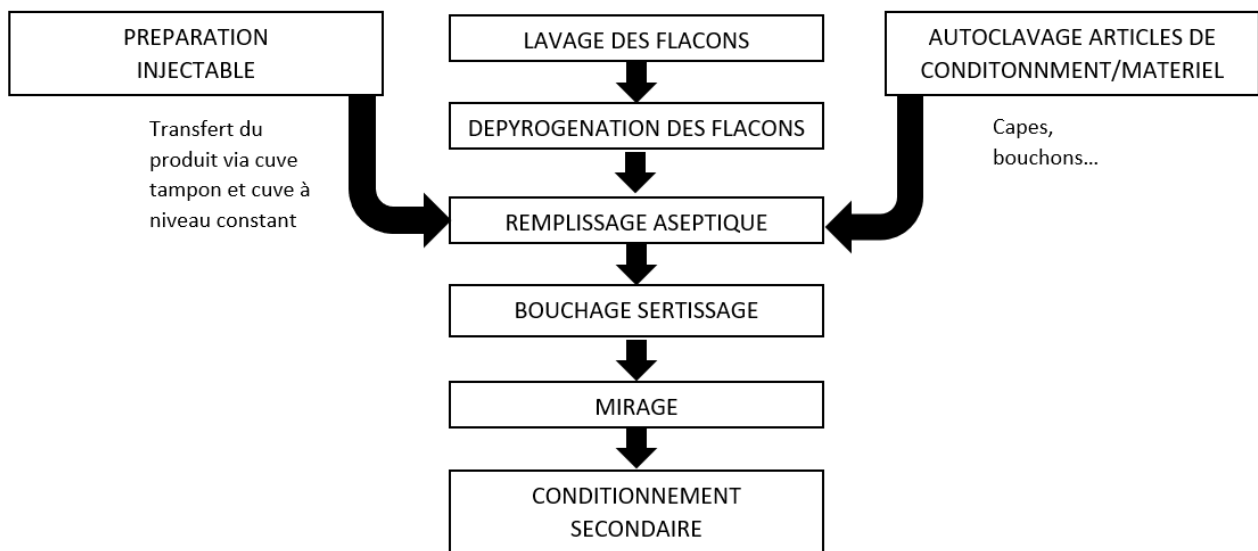
Un médicament stérile doit être exempt de microorganisme viable. Il doit être apyrogène, aparticulaire et aseptique. Dans le cas où il est destiné à l'administration par voie parentérale, il doit être injectable sans douleur (respect du pH et de l'osmolarité du sang). Il peut autrement être prévu pour un usage ophtalmique ou cutané.

Les produits font l'objet soit d'un remplissage aseptique (par filtration stérilisante en ZAC classe A), soit d'une stérilisation terminale par autoclavage (après remplissage en ZAC classe A). La stérilisation terminale est à privilégier au regard de la filtration stérilisante qui présente un risque plus élevé de contamination microbienne du produit. En effet, malgré des conditions de remplissage aseptique (locaux et environnement contrôlés) le risque de contamination provenant de l'environnement ou de l'Homme n'est jamais égal à zéro, car l'Homme est le principal vecteur et la principale source de contamination.

Le flux des spécialités injectables chez FAREVA AMBOISE est donc schématisé en figure 1 selon les deux méthodes de production précédemment citées.



Etapes de la production d'une spécialité pharmaceutique par stérilisation terminale.



Etapes de la production d'une spécialité pharmaceutique par remplissage aseptique.

Figure 1. Flux des produits injectables chez FAREVA AMBOISE.

2) Le procédé de stérilisation

La stérilisation a pour but de détruire les micro-organismes pouvant être contenus dans le produit afin de garantir que la probabilité qu'un micro-organisme soit revivifiable est inférieure à 10^{-6} . Ce critère correspond au Niveau d'Assurance de Stérilité (NAS) défini par la Pharmacopée Européenne. Celle-ci explicite qu'à un NAS de 10^{-6} , la probabilité qu'une unité produite ne soit pas stérile est de « 1/1000000 unités » (1) stériles produites.

La stérilisation est un procédé applicable aux produits pharmaceutiques, aux articles de conditionnement, aux matériaux utilisés en production, aux matières premières et aux locaux. Ainsi que tous fluides rentrant en contact avec le produit.

La stérilisation se différencie de d'autres procédés tels que la désinfection, la dépyrogénéation et la Stérilisation En Place (SEP).

La désinfection est un processus partiel et temporaire comparé à la stérilisation qui est totale est définitive (2).

La dépyrogénéation est processus visant à éliminer les pyrogènes bactériens, telles que « les endotoxines » (1), présents sur le verre des flacons vides. La dépyrogénéation consiste en un passage des flacons dans le tunnel d'un four spécifique. La température du four est très élevée et supérieure aux températures de stérilisation. Il est impossible d'utiliser cette plage de température lors de la stérilisation après remplissage des flacons car le produit serait détérioré.

3) Les moyens disponibles pour stériliser

Les méthodes de stérilisation présentes dans la Pharmacopée Européenne sont chimiques (alkylation par des agents chimiques, oxydation par des agents chimiques tel que le peroxyde d'hydrogène), thermiques (chaleur humide ou sèche), par irradiation (rayons x, rayonnements gamma, électrons accélérés) ou par filtration.

Concernant la chaleur sèche, c'est un procédé réalisé à une température donnée, à pression atmosphérique dans une étuve ventilée, pendant une durée déterminée.

La Pharmacopée recommande une température minimale de 160°C pendant au moins 2h30, ou alors 170°C pendant 2 heures. Cette technique est plus longue que la chaleur humide, en effet l'air sec possède un pouvoir calorifique très inférieur à la vapeur d'eau.

La stérilisation à la chaleur humide est la méthode à privilégier selon la Pharmacopée Européenne (121°C pendant 15 minutes). Elle doit être mise en œuvre dès que possible si le produit le permet car elle est la méthode la plus fiable et facile à maîtriser. La pouvoir couvrant de la vapeur saturée lui confère le plus « fort pouvoir stérilisant » (3) au regard de la chaleur sèche.

Elle repose sur l'utilisation de « la vapeur d'eau saturée » (3) à une température et une pression donnée pendant une durée déterminée dans un autoclave. C'est le couple température/pression qui permet de garantir le maintien de l'état de l'eau en vapeur saturée. Cet équilibre thermodynamique du couple température/pression est donné par « la Table de Regnault » (4).

C'est lors du contact de la vapeur à température élevée sur un objet de température inférieure que la diffusion de la chaleur a lieu. En effet, de par ce contraste de température, la formation de condensats assure le transfert thermique.

La stérilisation par la vapeur humide est encadrée depuis les années 2000. Différentes normes se sont succédées comme présenté dans le tableau 1.

Tableau 1. Etat des lieux de la législation encadrant la stérilisation par autoclave (grand stérilisateur).

Norme	Etat	Description
NF EN 285 + A1 (2008) : Stérilisation - Stérilisation à la vapeur - Grand stérilisateur	Annulée	Norme remplacée par la norme NF EN 285 + A2
NF EN 285 + A2 (2009) : Stérilisation - Stérilisation à la vapeur - Grand stérilisateur	Annulée	Norme remplacée par la norme NF EN 285
NF EN 285 (2016) : Stérilisation - Stérilisation à la vapeur - Grand stérilisateur	Annulée	Remplacée par NF EN ISO 17 665
NF EN 554 : Qualification de stérilisation par autoclave	Annulée	Remplacée par NF EN ISO 17 665
NF EN ISO 17 665 : Stérilisation des produits de santé - Chaleur humide	En vigueur	/

La Norme NF EN ISO 17 665 est actuellement en vigueur. Elle décrit les exigences pour le développement, la validation et le contrôle de routine d'un procédé de stérilisation à la chaleur humide appliqué aux produits de santé.

D'autres méthodes de stérilisation sont peu répandues ou en développement telles que la lumière pulsée, la haute pression hydrostatique, la stérilisation à champs électriques pulsés, ou encore les micro-ondes.

4) Les autoclaves

Le premier prototype d'autoclave est le fruit des recherches du Blaisois « Denis Papin » (5). C'est au XVII^{ème} siècle que celui-ci eu l'idée de transposer les principes de ses travaux sur la machine à vapeur, à un instrument qu'il nomme « le digesteur » (6), représenté en figure 2.

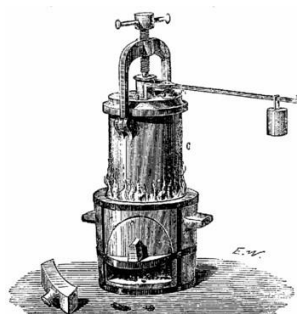


Figure 2. Représentation du digesteur de l'inventeur Denis Papin.

Cet instrument ressemble à une marmite fermée par une sous pape. Le principe est de renfermer l'eau chauffée et d'empêcher son évacuation sous forme gazeuse. De ce fait, l'eau est contrainte de chauffer davantage formant de la vapeur d'eau saturée.

La mise au point du premier autoclave revient à Charles Chamberland au XIXème siècle.

L'autoclave actuel est une machine à la structure renforcée afin de résister aux variations de pression. La figure 3 correspond aux autoclaves FEDEGARI 2 ZAC et FEDEGARI 2 H1 du site FAREVA AMBOISE considérés dans cette étude.



Figure 3. Autoclaves FEDEGARI 2 ZAC et H1 de FAREVA AMBOISE.

L'autoclave moderne présente des « parois épaisses » (7) associée à une double enveloppe. Le tout est hermétiquement fermé après fermeture des portes. La chambre (ou l'enceinte) de l'autoclave contient la charge à stériliser. La charge est classiquement disposée sur des chariots en inox.

La vapeur est injectée dans la chambre. Les condensats correspondent à la vapeur d'eau injectée condensée au contact de la charge de température plus froide. Ils sont évacués en continu, de façon à maintenir des conditions de pression et de température définies.

Les éléments nécessaires au déroulement du cycle sont : une source de vapeur, un pot de purge, une pompe à vide, une arrivée d'air filtré, ainsi que divers dispositifs métrologiques.

La source de vapeur correspond à un générateur de vapeur. Le pot de purge est un dispositif assurant l'évacuation des condensats. La pompe à vide permet l'aspiration de l'air dans la chambre de l'autoclave et de tirer au vide. L'arrivée d'air filtré permet l'alimentation en air stérile pour le refroidissement. Les dispositifs métrologiques sont des sondes, des thermomètres et des manomètres.

a) Les autoclaves concernés par cette étude

Les autoclaves utilisés sur le site FAREVA AMBOISE sont de la marque FEDEGARI et sont fournis par STERIGENE (fournisseur intervenant dans les domaines variés de l'industrie pharmaceutique, de la microélectronique, de l'aéronautiques, ... et proposant son savoir-faire dans les process, les équipements et les prestations techniques).

Les autoclaves considérés sont nommés FEDEGARI 2 ZAC et FEDEGARI 2 H1 car le premier est situé côté ZAC et le second proche du couloir H1. Ils sont de même conception et possèdent un mode de fonctionnement commun à la chaleur humide.

Ils sont situés en classe C et permettent l'entrée de matériels ou d'articles de conditionnement stériles en zones classées B ou A.

b) La structure des autoclaves FEDEGARI 2

La chambre des autoclaves est en acier inoxydable. Les sections de chambre des autoclaves fonctionnant à la chaleur humide sont cylindriques.

Les bords de la chambre sont arrondis et le fond est incurvé afin de faciliter l'écoulement des condensats via le drain.

Les machines sont dotées de ports permettant l'insertion d'adaptateurs (voir figure 4). Ces derniers fonctionnent comme des bouchons permettent l'entrée de thermocouples afin de monitorer la température en divers points de la charge lors des validations périodiques.



Figure 4. Adaptateur permettant l'entrée de sondes en validation.

La double enveloppe (visible sur la figure 5) est présente sur toutes les surfaces extérieures de la chambre, hormis les portes. Elle est en acier inoxydable. Via son remplissage d'eau ou de vapeur, elle a pour objectif de chauffer ou de refroidir la chambre depuis l'extérieur.

Elle est composée de laine de roche contenue dans un corps en tôle d'aluminium et de renforts en acier soudés à l'extérieur.

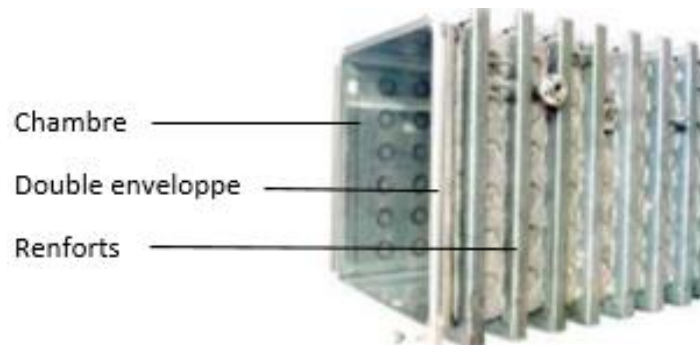


Figure 5. Double enveloppe de la chambre de l'autoclave.

Les autoclaves considérés possèdent deux portes quadrangulaires, automatiques, coulissantes et horizontales. Elles présentent une section courbe afin d'augmenter leur résistance mécanique à la pression. Cette conception permet aux portes de se dilater lors du chauffage en limitant les points de tension. Les portes sont elles aussi en acier inoxydable.

Au niveau des portes, la technologie des joints utilisée est spécifique à l'entreprise FEDEGARI. Les joints présentent une forme « en queue d'aronde » (7), rendant impossible la pénétration de l'air depuis l'extérieur.

La zone technique est composée de raccordements, de filtres et de vannes. Chaque élément est identifié et étiqueté individuellement, conformément aux références contenues dans la documentation technique.

La zone technique englobe tous les composants entrant dans la conception ou le contrôle des systèmes hydrauliques et électriques.



Figure 6. Exemple de zone technique.

Une vue globale des raccordements de l'autoclaves est présente dans le Piping and Instrument Diagram (PID) dédié. Les différentes arrivées et sorties (de vapeur, d'eau, d'air), ainsi que les vannes y figurent.

Pour exemple, le PID de FED2 H1 est présenté avec une vue globale par la figure 7. A droite, un zoom est effectué sur le pot de purge pour illustrer la présence de vannes et de raccordements.

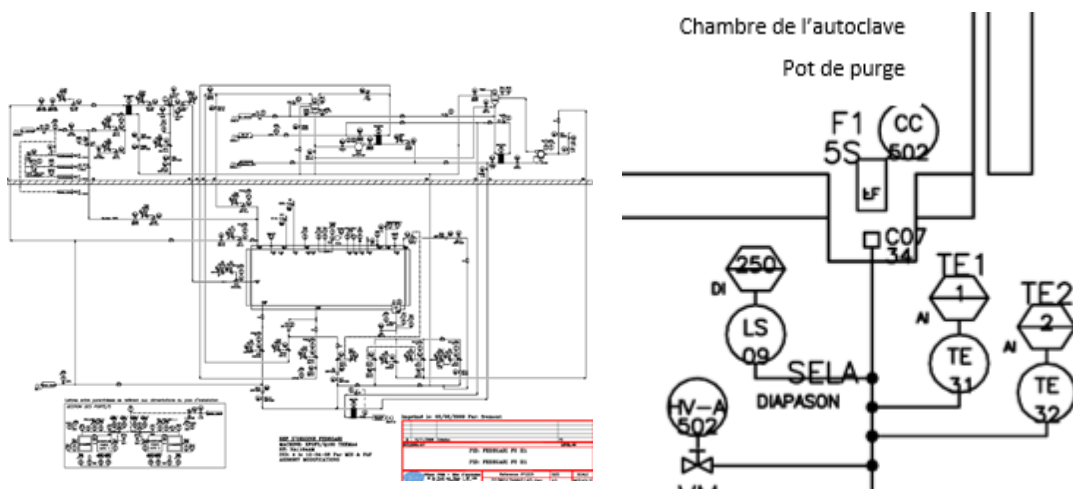


Figure 7. Le PID de l'autoclave FED2 H1.

c) L'aspect fonctionnel des autoclaves

La pompe à vide fonctionne tout au long du cycle. Elle aspire l'air résiduel de la chambre et tire au vide.

Le vide dans la chambre peut être réalisé de deux façons.

Si le design de la charge facilite l'extraction de l'air de la chambre, il est possible que la phase de vide s'effectue par injection de vapeur d'un côté et aspiration de l'air du côté opposé. Ce procédé permet d'améliorer l'extraction de l'air résiduel et de préchauffer progressivement la charge. Cela réduit également la formation de condensats.

Au contraire, le design de la charge peut ne pas faciliter l'extraction de l'air. C'est le cas en présence de matériel en sache par exemple. Dans ce cas, il est nécessaire de mettre en œuvre des prévides pulsés. Il s'agit de l'alternance de phases de tirage au vide et de phases d'injection de vapeur. C'est un processus dynamique facilitant l'extraction de l'air résiduel. C'est cette stratégie de prévides pulsés qui est utilisée sur les autoclaves FEDEGARI 2.

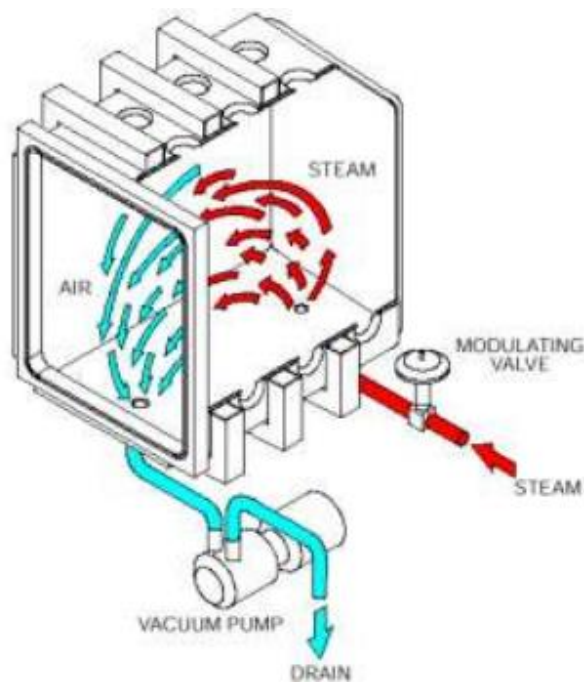


Figure 8. Schéma de la propagation de la vapeur.

La vapeur d'eau saturée transmet sa chaleur en se condensant sur les parois de la charge, puis les condensats s'évacuent via le drain.

Des sondes mesurent la température au niveau de la chambre et sont directement reliées à la valve modulant l'entrée de vapeur. Cela permet de réguler l'apport de vapeur en fonction de la chaleur enregistrée dans la chambre. D'autre part, la pompe à vide possède une vanne pneumatique. Elle permet d'ajuster le tirage au vide en fonction de l'entrée de vapeur.

L'équilibre entre entrée et sortie est réalisé en continu. C'est un processus dynamique (voir figure 8) qui permet de réguler finement la température de stérilisation.

L'exposition de la charge à une température cible doit être constante. Il s'agit du paramètre le plus critique du procédé de stérilisation.

Divers dispositifs métrologiques sont présents dans l'autoclave ou sur les vannes afin d'assurer le monitoring des paramètres de stérilisation (température, pression, temps).

Le choix des sondes est réalisé en fonction de l'usage de l'autoclave. Pour les autoclaves à vapeur saturée, la régularisation et le suivi des process nécessite des sondes de température, des capteurs de pression et des manomètres.

d) Le cycle d'autoclavage

Les cycles sont composés de différentes phases afin de garantir une homogénéité de la stérilisation. Un cycle type se compose de trois phases qui sont le « pré-traitement, le plateau de stérilisation et le post-traitement » (8) comme présenté par la figure 9.

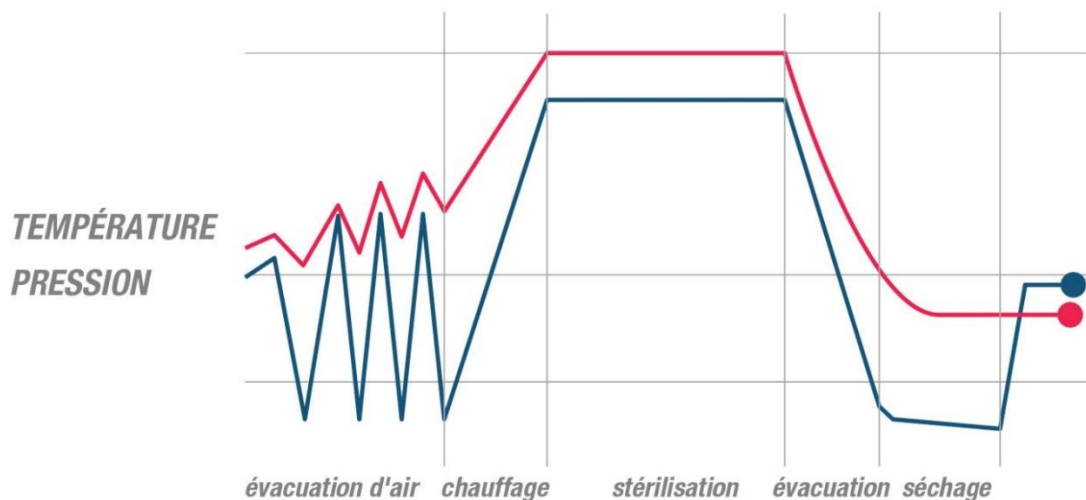


Figure 9. Les phases du cycle de stérilisation à l'autoclave et l'évolution des paramètres température et pression.

Le pré-traitement comprend le préchauffage de la double enveloppe, la descente en vide initial et la montée en température.

- La descente en vide initial correspond à un vide fractionné. Il est réalisé par pics successifs de montée en température dans le but de vider la chambre de l'air résiduel.
- La phase de montée en température présente une forte augmentation de la température et de la pression afin d'atteindre les conditions de stérilisation.

Le plateau de stérilisation est la phase devant assurer la létalité du cycle d'autoclavage pour les microorganismes. Cette phase garantit le chauffage et la stérilisation de la charge par le maintien des paramètres de stérilisation du programme.

Enfin le post-traitement correspond au refroidissement, avec ou sans séchage, de la charge. Durant cette étape, le retour à la pression atmosphérique est progressif (d'autant plus dans le cas de la stérilisation terminale, où il subsiste une différence de pression entre l'intérieur des flacons et l'extérieur). L'évolution de la température au cours du cycle de stérilisation est donnée par le graphique en figure 10.

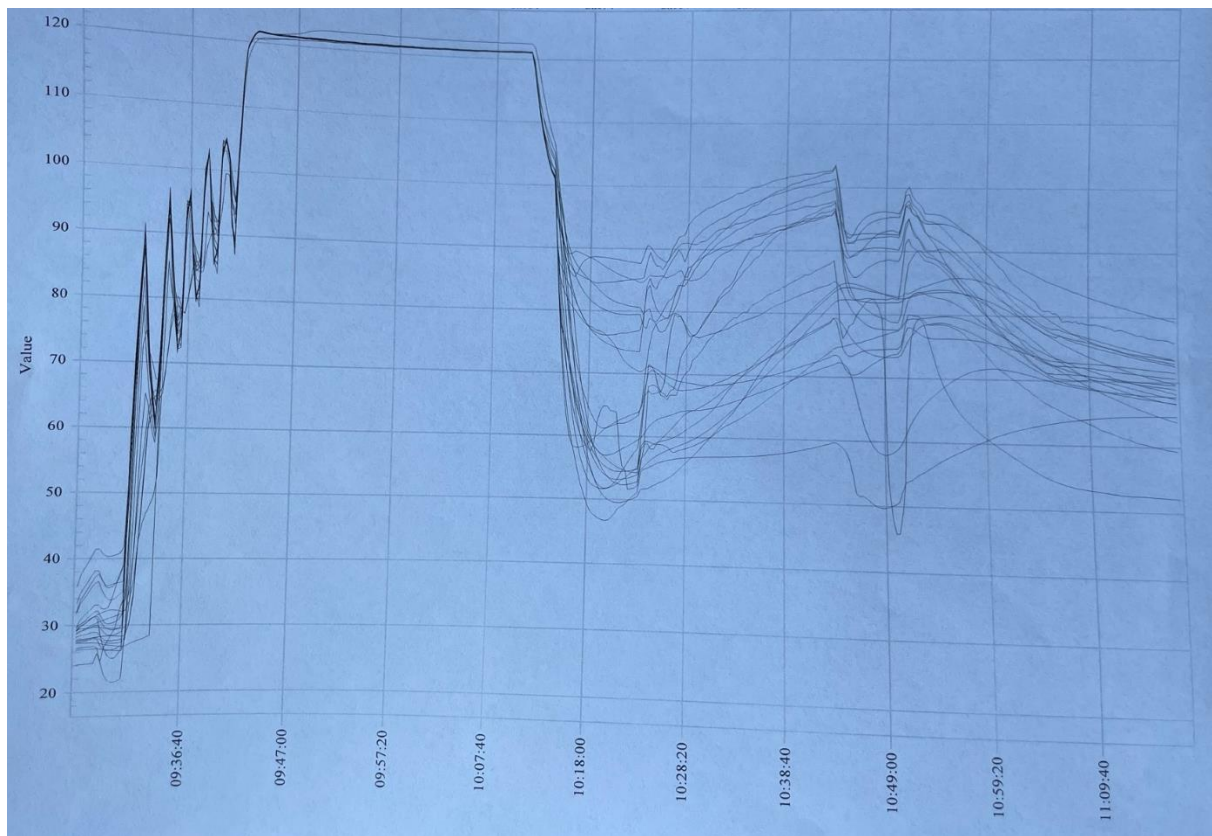


Figure 10. L'évolution de la température lors d'un cycle sur FED2 ZAC.

e) Les notions liées à l'utilisation des autoclaves

i. Les points froids et les condensats

Les condensats correspondent soit à la « condensation de la vapeur d'eau » (9) injectée dans l'enceinte de l'autoclave, soit à l'eau liquide résiduelle à la fin du cycle. Normalement, après l'autoclavage et en sortie d'autoclave, il ne doit pas rester d'eau sur le matériel.

De ce fait, si des condensats résiduels subsistent malgré la phase de séchage, cela révèle un positionnement des charges inadapté.

Le point froid correspond à la position qui « a perçue la moindre quantité de chaleur » (10) durant la phase de stérilisation. La phase de stérilisation débute à partir de 115°C et s'arrête à 115°C.

Cette zone est identifiée en comparant les valeurs du paramètre qui rend compte de la chaleur accumulée par la position : la valeur stérilisatrice (F0). Un point froid ne correspond pas strictement à une zone froide mais à une zone qui sera moins chauffée que les autres. De plus, ce n'est pas la position pour laquelle la température relevée est la plus faible à un instant donné mais la position pour laquelle le Fo final est le plus faible.

ii. La valeur stérilisatrice

La valeur stérilisatrice correspond à la chaleur accumulée lors de la phase de stérilisation du cycle.

« Elle s'exprime en minutes » (11) et correspond à la durée d'exposition à une température supérieure ou égale à 115°C. Elle présente l'avantage d'évaluer simultanément la température et le temps et « décrit le niveau de destruction microbien obtenu par un traitement thermique » (11).

Selon la Pharmacopée Européenne, la valeur stérilisatrice doit être supérieure ou égale à 15 pour un produit stérile. Cela correspond à une température de consigne de 121°C pendant une durée de minimum 15 minutes. Dans le cas des charges de matériel ou d'article de conditionnement, la valeur stérilisatrice attendue est fonction de la charge et supérieure à 15.

Le début du calcul de la valeur stérilisatrice s'effectue lorsque la température est supérieure à 115°C. Cette valeur est issue de la formule énoncée par la Pharmacopée américaine :

$$F_0 = t \times \sum 10^{(T-T_{ref})/Z}$$

Avec t le temps (en min) ; T_{ref} = 121,1°C ; T = la température instantanée et Z = 10.

La valeur stérilisatrice est le paramètre le plus pertinent à étudier lors des cycles de validation périodiques.

5) Le service Assurance Qualité Qualification/Validation de FAREVA AMBOISE

Le service Assurance Qualité Qualification/Validation est en charge de piloter et de déployer les activités de validation et de qualification sur le site.

La validation se définit comme étant l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

La validation peut être prospective ou simultanée. Les BPF définissent la validation prospective comme une « validation effectuée avant la production de routine des produits destinés à la vente ». Pour précision, on ajoute à cette définition « les validations effectuées sur des lots destinés à la commercialisation mais dont la certification n'intervient qu'à l'issue de l'exercice de validation ».

La validation simultanée est quant à elle effectuée dans des circonstances exceptionnelles (pour des bénéfices significatifs pour le patient par exemple) le protocole de validation étant exécuté en même temps que la commercialisation des lots de validation.

Selon la procédure générale du site FAREVA AMBOISE, l'objectif est de s'assurer que toutes les installations, les équipements, les moyens de contrôles, les procédés, les systèmes informatiques mis en jeu pour l'obtention ou l'évaluation du produit et notamment de sa qualité sont qualifiés et validés. Les résultats de qualification / validation permettent de définir un statut de qualification / validation puis d'autoriser les utilisations des systèmes et des équipements, la production et la libération des lots.

La validation suit une démarche structurée et documentée, appelée cycle de validation, résumé par la figure 11. Cela débute lors de l'introduction d'un nouveau produit ou du lancement d'un projet nécessitant un grand nombre de validations. C'est alors qu'un Validation Master Plan (VMP) est rédigé. Le VMP permet de faire le lien entre les différents documents et d'avoir une vue d'ensemble sur les validations applicables.

Lorsque le projet est terminé et que le produit passe en mode routine, un Validation Summary Report (VSR) est rédigé. Le suivi des validations est ensuite assuré par l'Etat des lieux et Planification des Validations (EPV).



Figure 11. Stratégie de qualification et de validation chez FAREVA AMBOISE.

La qualification est l'opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification. La qualification d'un équipement se déroule selon plusieurs étapes, parfois simultanées. Il s'agit de la qualification de conception, d'installation, opérationnelle et de performances.

La Qualification de conception (QC) correspond à la « vérification documentée » (12) des installations, des systèmes, des équipements, de la conformité au cahier des charges de l'utilisateur, tels qu'ils sont installés ou modifiés.

La Qualification de l'installation (QI) est la « vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant » (12).

La Qualification opérationnelle (QO) permet la « vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu dans les gammes de fonctionnement escomptées » (12).

La Qualification des performances (QP) consiste à la « vérification documentée attestant que les systèmes et les équipements sont capables de fonctionner efficacement et de manière reproductible sur la base du mode opératoire et des spécifications approuvées du produit » (12).

6) Le Quality Risk Management (QRM)

Le Quality Risk Management (QRM) repose sur un triptyque formé par les notions de risque, de qualité et de gestion.

a) Le risque : une composante inhérente à l'activité de production

Pour toute activité, le risque se caractérise par l'incidence de l'incertitude qui peut compromettre l'atteinte d'un objectif. Cette notion est assez récente. Elle apparaît d'abord avec l'ingénieur français Henri Fayol en 1916 dans la rédaction de ses mémoires. Il s'agit des prémices de ce qui pourrait maintenant être nommé « risk management ».

Dans les années 1950 aux Etats Unis, les notions de risque et de risk management se consolident avec Russel B. Gallacher, qui donne naissance au risk management moderne. Il est considéré comme le père du risk management suite à ses écrits définissant les étapes et les outils de la démarche de risk management.

De nos jours, le risque est une notion omniprésente. L'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) en identifie différents types. Les risques peuvent être classés dans différentes catégories. Celles-ci sont peu cloisonnées, ainsi un risque peut appartenir aux différents types présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Descriptif des différents types de risques.

Type de risque	Description
Stratégique	Il s'agit des risques associés à l'exploitation au sein d'une industrie en particulier. Ils comprennent les risques de l'activité de fusion et d'acquisition, des changements dans l'industrie, de la recherche et du développement, de changement interne chez les clients ou de la demande.
Lié à la conformité	Ils désignent des risques liés au besoin de respecter des lois et des règlements ou un besoin de satisfaire les investisseurs ou les clients.
Financier	Ils sont liés à la structure financière de l'entreprise, aux transactions et aux systèmes financiers (événement interne ou externe qui menace la valeur de l'entreprise sur les marchés financiers).
Opérationnel	Ils sont associés aux procédures opérationnelles et administratives d'une entreprise. Ils incluent la chaîne d'approvisionnement, le recrutement, le contrôle, le système documentaire, la réglementation ou la composition du conseil d'administration.
Numérique et informatique	Il s'agit des pertes et des dommages qui se produisent suite à une vulnérabilité du matériel ou des logiciels.
Environnemental	Les dommages sont causés à l'environnement par l'entreprise. Toutes les entreprises ont une responsabilité environnementale.
Climatique et naturel	Ils sont causés par des événements météorologiques (intempéries...).
Sanitaire	Ces risques sont maîtrisés par les autorités, mais également parfois par les acteurs privés. Ils comprennent les problèmes de contamination, mais aussi les problèmes technologiques et les risques naturels.

Dans le milieu professionnel, le risque fait l'objet de normes. Il est concerné par divers guides de l'Organisation internationale de normalisation (ISO), dont certains lui sont dédiées.

En effet, il est défini par l'ISO 51 « Aspects liés à la sécurité — Principes directeurs pour les inclure dans les normes » de 2014, comme étant la « combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité ».

Un dommage est la « blessure physique ou atteinte à la santé des personnes, ou atteinte aux biens ou à l'environnement » (13), ou bien encore pour l'industrie pharmaceutique un « dommage causé à la santé, comprenant les dommages liés à un problème qualité ou de non disponibilité d'un médicament » (14).

Le risque est étroitement lié aux dommages, mais également aux notions de danger, d'évènement dangereux et de situation dangereuse. La Norme ISO 51 énonce que le danger correspond à la « source potentielle d'un dommage », l'évènement dangereux à « l'évènement qui provoque un dommage », et la situation dangereuse à la « situation dans laquelle des personnes, des biens ou l'environnement sont exposés à un ou plusieurs danger ».

b) La qualité comme ligne de conduite

Selon le Conseil International pour l'Harmonisation (ICH), ligne directrice Q9, la qualité est définie comme étant le « degré auquel un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus satisfait aux exigences ».

Les grandes étapes qui ont permis d'arriver au modèle de la qualité actuelle peuvent être résumées chronologiquement en quelques grandes étapes :

C'est en Mésopotamie, en 1792-1750 avant J-C qu'un premier écrit avait pour vocation d'établir des règles en fonction des métiers. Il devait permettre de contrôler la qualité spécifique d'un produit fourni. Il s'agissait du « code d'Hammourabi ».

Entre 1930 et 1945 : les contrôles qualité émergent dans l'industrie. La qualité et la production sont associées et vont désormais de pair. Durant cette période, la qualité prend de plus en plus d'importance avec notamment le développement du fordisme inspiré du taylorisme, lui-même basé sur la qualité du produit. A cette même époque, la direction des Bell Telephone Laboratories fonde un département Qualité avec des membres principaux tels que E.Deming et W.Shewart.

Shewart se fait connaître pour sa « Shewart control charts », il s'agit de travaux sur le contrôle statistique de la qualité appliqué aux grandes séries issues de la production industrielle.

Au début des années 1950's, Deming est reconnu comme le fondateur de « la qualité totale » et devient l'un des pionniers de la gestion de la qualité. Le concept de qualité totale, bien que largement attribué à Deming, a été développé par plusieurs experts, dont Ishikawa.

La qualité totale est un modèle qualité qui comprend le facteur humain à la différence des anciens modèles. En effet, l'Homme est retrouvé dans l'un des 5M du diagramme d'Ishikawa.

En Europe durant les Trente Glorieuses, l'avancée en matière de qualité est plus lente, de part une faible concurrence. Le produit est d'abord fabriqué puis testé.

De 1970 à 1980, l'Europe est contrainte d'évoluer. Une concurrence rude apparaît avec l'arrivée sur le marché de produits japonais dont la qualité n'est plus à démontrer. La qualité totale devient peu à peu une nécessité dans les industries européennes et américaines.

De 1990 à nos jours, l'assurance qualité explose et s'étend à une multitude de secteurs. Elle est omniprésente dans l'industrie et prend toute son importance dans l'organisation du travail avec le modèle de management de la qualité connu actuellement. L'assurance qualité et surpasse la notion de qualité totale.

L'assurance qualité est définie actuellement par la Norme ISO 9000 comme l'ensemble « des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du Système Qualité et démontrées en tant que besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la Qualité et mettra en œuvre un cycle vertueux pour une amélioration constante de la qualité » (15).

« La démarche d'assurance qualité consiste donc à mettre en place un ensemble de procédures et de contrôles sur l'ensemble du cycle de fabrication d'un objet. Cette démarche peut aussi s'appliquer au domaine du service où chaque prestation effectuée peut de la même façon être contrôlée du début à la fin. La généralisation de cette démarche permet de diminuer le coût éventuel des prestations ou des objets non commercialisables. On ne se contente plus de contrôler a posteriori, qui avait pour défaut de ne pas anticiper ni diminuer le nombre de réalisations non conformes » (16). L'application de cette démarche impacte la productivité en renforçant les contrôles, en diminuant les non conformités et en permettant l'amélioration continue.

c) Le management

Le management est défini par le Larousse comme « l'ensemble des techniques de direction, d'organisation et de gestion [...] » pour mener à bien des missions, des projets... Il peut être catégorisé en management stratégique et en management opérationnel. Le management stratégique concerne davantage la direction hiérarchique alors que le management opérationnel cherche plutôt à répondre aux besoins quotidiens de l'entreprise (l'amélioration continue par exemple). Globalement le management englobe la gestion des ressources. En effet, pour la production d'une spécialité pharmaceutique, de multiples éléments sont mis en jeu. Il s'agit des process, des équipements, des matières premières, des articles de conditionnement, des interventions humaines... Tous sont des sources de risques pour la qualité du produit. La gestion des risques doit apporter des garanties en termes de qualité et de sécurité du produit fini.

Conformément à la Norme ISO 31000 « Management du risque - Principes et lignes directrices », la gestion des risques nécessite de :

- Déterminer les critères et les méthodes pour assurer l'efficacité, le fonctionnement et la maîtrise du processus
- Assurer la disponibilité des ressources et des informations nécessaires au processus
- Contrôler, monitorer et évaluer le processus

La stratégie vise à identifier et évaluer les risques et n'est pas systématiquement synonyme de suppression de risques. En effet, il n'est pas toujours nécessaire de mettre en place des actions correctives. Le risque peut être accepté ou surveillé à l'aide d'actions préventives. Le guide ISO 73 : « Management du risque – Vocabulaire – Principes directeurs pour l'utilisation dans les normes » est prévu dans ce sens afin d'aiguiller les prises de décisions.

En lien avec la maîtrise de la qualité, nous retrouvons le défaut de qualité. En effet, dans l'industrie pharmaceutique, la maîtrise du produit non conforme a son importance.

Une stratégie est nécessaire pour maîtriser les produits non conformes : « L'organisme doit surveiller et mesurer les caractéristiques du produit afin de vérifier que les exigences relatives au produit sont satisfaites. Ceci doit être effectué à des étapes

appropriées du processus de réalisation du produit conformément aux dispositions planifiées » (17).

Les activités de vérification, de validation, de surveillance, de mesure, de contrôle, d'essais spécifiques participent à la maîtrise et au maintien de la qualité du produit.

d) Les caractéristiques du Quality Risk Management

Le Quality Risk Management est spécifié dans les référentiels et les normes appliqués dans l'industrie pharmaceutique.

i. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Les Bonnes Pratiques de Fabrication encadrent la production des médicaments. Elles veillent à l'application de la directive 2003/94/CE de la Commission européenne, énonçant les principes et lignes directrices devant être respecté par l'industriel.

D'après les BPF « La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés » (18).

ii. L'ISO 9001 comme outil au management de la qualité

Le concept de gestion du risque qualité fait l'objet de la norme ISO 9001 « Système de management de la qualité » (2015).

Il s'agit de l'unique norme pouvant être utilisée pour la certification des systèmes qualités des entreprises. La norme explicite qu'elle « spécifie les exigences relatives au système de management de la qualité lorsqu'un organisme doit démontrer son aptitude à fournir régulièrement un produit conforme aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables ».

La gestion du risque qualité est un modèle de management de la qualité basé sur les processus. Selon l'ISO 9001, il est possible de schématiser ce concept comme présenté par la figure 12.

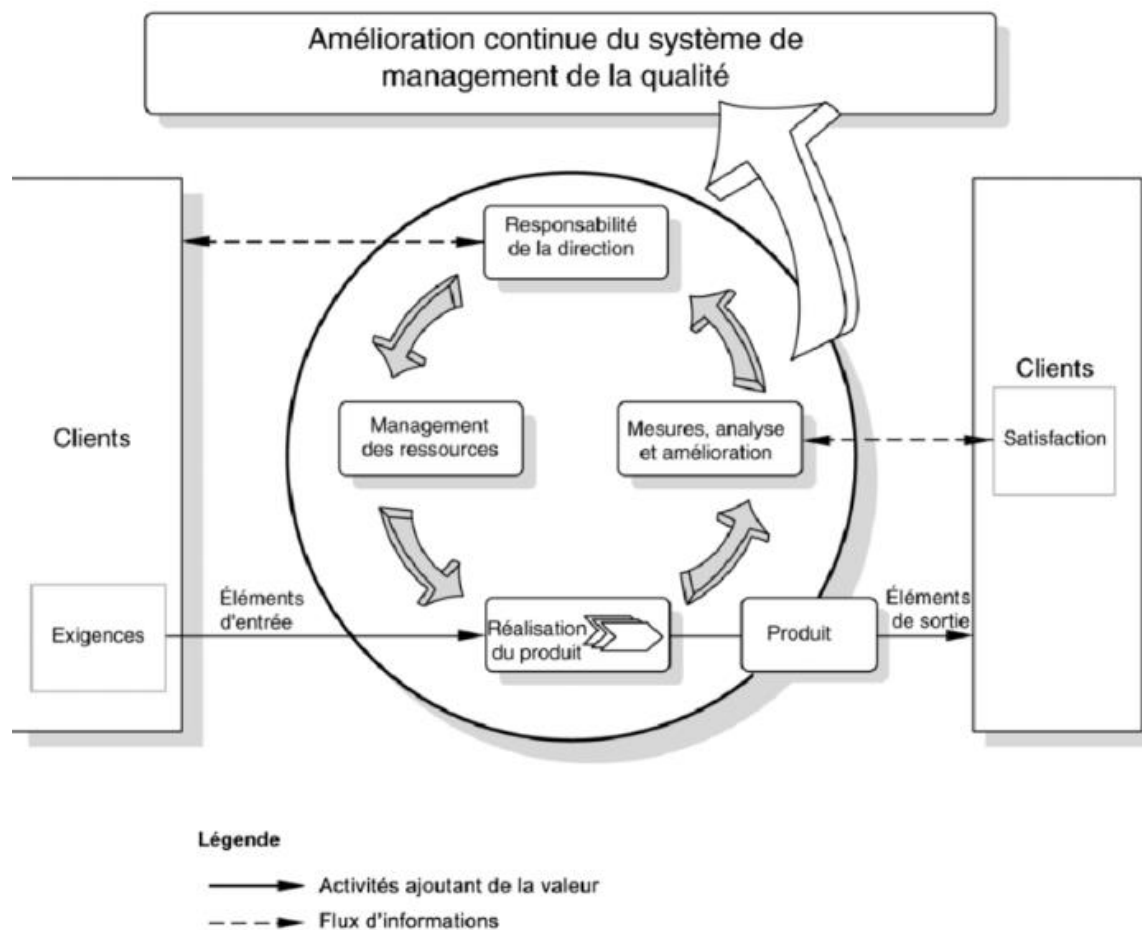


Figure 12. Modèle d'un système de management de la qualité basé sur les processus.

D'après le schéma, les clients jouent un rôle significatif lors de l'identification des exigences de par les « éléments d'entrées ». Une vigilance particulière est nécessaire lors du contrôle de la satisfaction des clients. Notamment à l'aide d'une évaluation de la perception des clients sur le niveau de réponse de l'industriel au regard de leurs exigences.

Concernant les exigences générales, le fabricant doit :

- Déterminer les processus nécessaires au système de management de la qualité : leur séquence, leur interaction et leur application
- Déterminer les critères et les méthodes nécessaires pour assurer l'efficacité du fonctionnement et de la maîtrise de ces processus
- Assurer la disponibilité des ressources et des informations nécessaires au fonctionnement et à la surveillance de ces processus
- Surveiller, mesurer et analyses ces processus
- Mettre en œuvre les actions nécessaires

Certaines exigences sont spécifiquement applicables à la documentation du système de management de la qualité. Celle-ci doit comprendre :

- L'expression documentée de la politique et des objectifs qualités du site
- Un manuel qualité spécifique
- Des procédures documentées
- Une stratégie de maîtrise des documents (approbation, applications...) et de leurs enregistrements (édition, stockage, accessibilité...)

iii. *Le Système Qualité dans l'industrie pharmaceutique selon l'ICH Q10*

L'ICH Q10 décrit un modèle de système de management de la qualité efficace pour l'industrie pharmaceutique, dénommé « Système Qualité Pharmaceutique » (SQP).

D'après ICH Q10, le SQP est le « système de gestion pour diriger et contrôler une entreprise pharmaceutique en matière de qualité ».

La quasi-totalité des éléments énoncés par l'ICH Q10 devant être respectés par les industriels sont concomitants aux spécifications des BPF. Elle revendique qu'elle « n'a pas pour vocation de créer de nouvelles exigences en sus des requis réglementaires actuels. En conséquence, les spécifications de l'ICH Q10 qui vont au-delà des exigences BPF régionales actuelles restent optionnelles. »

L'ICH Q10 souhaite illustrer « le soutien de l'industrie et des autorités réglementaires à un système qualité pharmaceutique efficace ». Ce système qualité pharmaceutique vise à « améliorer la qualité et la disponibilité des médicaments à travers le monde et dans l'intérêt de la santé publique [...] faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutiques et de fabrication ».

L'application des principes de cette ICH doit permettre à l'industriel d'assurer la réalisation du produit, d'établir et de maintenir une phase de maîtrise, tout en facilitant l'amélioration continue.

Le SQP repose sur 4 piliers :

- Le monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit
- Les actions préventives et correctives
- La gestion des changements
- La revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit

De ce fait, la gestion des risques fait partie intégrante d'un système de qualité pharmaceutique efficace.

iv. La gestion du risque selon l'ICH Q9

L'ICH Q9 traite de la gestion du risque qualité et rejoint l'ICH Q10 en énonçant qu'il « devient évident que la gestion du risque qualité est une composante importante d'un système qualité efficace ».

L'ICH Q9 identifie un risque « global » dont le risque qualité est une composante. Du point de vue qualité, « il est important de comprendre que la qualité du produit doit être maintenue pendant tout le cycle de vie du produit, afin que les caractéristiques importantes pour la qualité du médicament restent conformes à celles déterminées lors des études cliniques. Une approche efficace de la gestion du risque qualité peut permettre de garantir un haut niveau de qualité du médicament pour le patient ».

L'objectif de l'ICH Q9 est de proposer une approche systémique d'évaluation, de contrôle et de communication des risques qualité du médicament. Elle a pour vocation de permettre une prise de décisions plus éclairée et de donner aux autorités des garanties accrues quant à la capacité de traitement des risques.

Les « moyens proactifs d'identification et de maîtrise des dommages potentiels » sont mis en œuvre par des équipes pluridisciplinaires. Les équipes « peuvent évaluer et gérer le risque à l'aide d'outils de gestion du risque reconnus » (AMDE, AMDEC, FTA, HACCP, ...). L'ICH Q9 fournit « des indications sur les principes et sur certains outils de gestion du risque qualité pouvant permettre une prise de décisions, basée sur le risque ». In fine, l'analyse permet pour un danger donné, d'estimer le risque qui lui est associé et de statuer sur la nécessité de mettre en place des actions.

II) La maîtrise de la stérilisation par autoclave et la rédaction d'analyse de risques

1) Le modèle de Quality Risk Management chez FAREVA AMBOISE et la conduite d'analyse de risques

Le processus de Gestion des Risques Qualité est défini par la procédure du site FAREVA Amboise comme un processus en lien avec les autres processus du site en y incluant les besoins d'une gestion du risque basée sur des connaissances scientifiques et ayant pour finalité la sécurité du patient. Ce processus rentre dans le champ d'application global du processus de gestion de la qualité du site.

Le processus de Gestion des Risques Qualité fait l'objet d'un descriptif dans le manuel qualité du site. En effet, le manuel qualité est rendu obligatoire par la norme ISO 9001 pour tous laboratoires possédant un système de gestion de la qualité.

L'organisation du système en place sur le site est décrite par la figure 13. Le quality risk management est transversal et vise à répondre aux objectifs présents sur le schéma, tels que : évaluer la conformité du produit, maîtriser les locaux et les équipements, tout en gérant les déviations et les actions correctives.

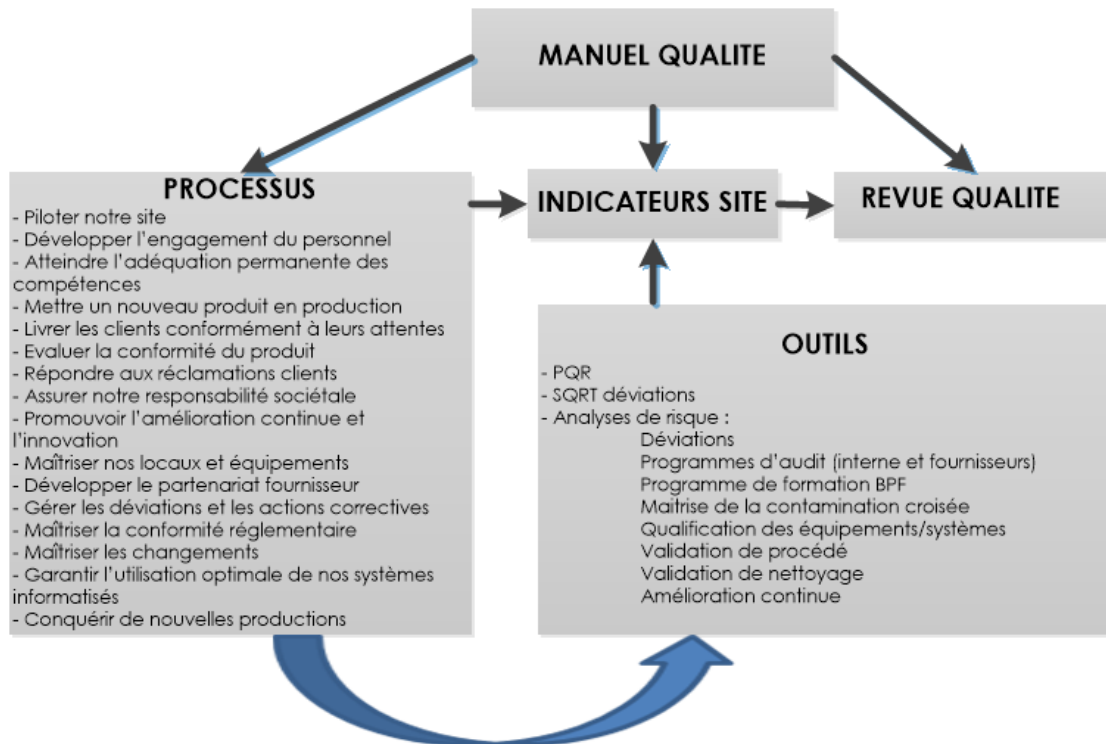


Figure 13. Organisation générale de la gestion de la qualité chez FAREVA AMBOISE.

En pratique, la Gestion des Risques Qualité chez FAREVA AMBOISE vise à maîtriser au maximum les risques spécifiquement identifiés dans la production des produits pharmaceutiques.

La stratégie de Quality Risk Management (QRM) cherche à éviter de :

- Fabriquer un produit non conforme
- Mettre sur le marché un produit non conforme ou falsifié
- Causer une rupture de disponibilité sur le marché
- Ne pas permettre aux autorités d'exercer leur mission de sécurité sanitaire
- Ne pas détecter une dérive de processus
- Ne pas détecter un défaut du profil de sécurité ou d'efficacité du médicament tel qu'évalué et autorisé

La stratégie de QRM se traduit en pratique par la rédaction d'analyses de risques. Celles-ci peuvent prendre divers formats selon les outils utilisés (risk ranking and filtering par exemple). Par raccourci, l'analyse de risque est fréquemment nommée QRM directement.

La méthodologie utilisée sur le site de FAREVA AMBOISE est détaillée par la figure 14.

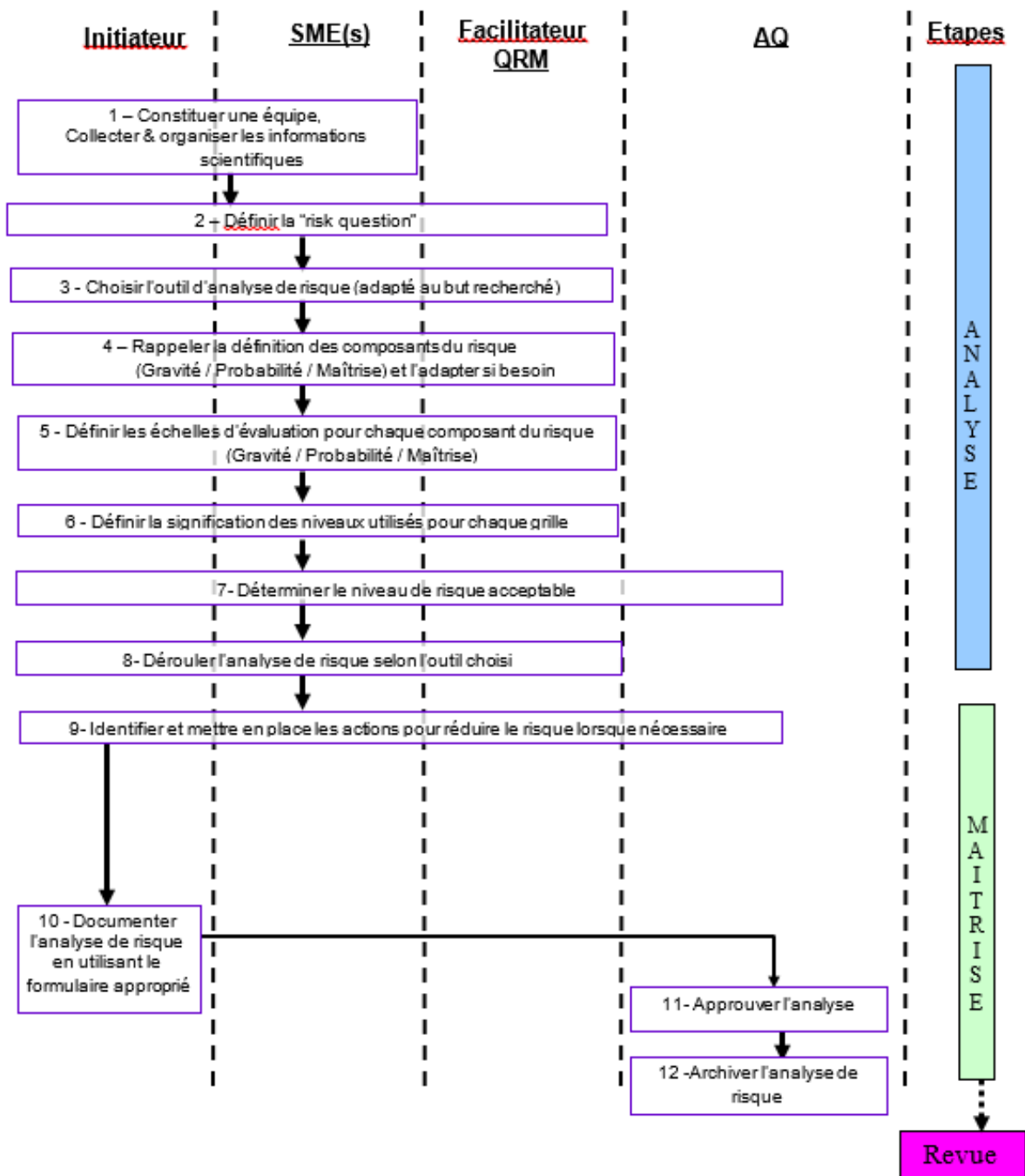


Figure 14. Etapes et rôles dans la rédaction d'une analyse de risques chez FAREVA AMBOISE.

Au sein de l'entreprise, les rôles et les responsabilités des collaborateurs dans une analyse de risque sont nombreux.

L'initiateur est la personne à l'initiative de la QRM. Il souhaite identifier, évaluer et réduire les risques qualité liés à un sujet. L'initiateur est chargé d'initier l'analyse de risque et de rédiger le rapport avec le support du facilitateur si besoin. Il constitue l'équipe d'experts nécessaire pour mener l'analyse.

Les Subject Matter Experts (SME) sont les experts du sujet considéré. Ils sont nécessaires pour mener l'analyse de risque (Qualité, Ingénierie, Production, Laboratoire).

Le facilitateur apporte le support méthodologique pour guider l'analyse de risque en fonction des besoins.

Le représentant Assurance Qualité Qualification participe aux analyses de risques relatives aux systèmes et les approuve.

Le représentant Assurance Qualité (Pharmacien AQ) participe aux analyses de risques relatives aux « produits » (Matières premières, Articles de conditionnement, Produits Semi-Finis et Produits Finis) et les approuve.

De nombreux outils sont utilisés en qualité : AMDE, AMDEC, HACCP, HAZOP, risk ranking and filtering, arbre des causes, 5 pourquoi, Pareto, QQQQCP, Analyse préliminaire des risques, démarche RCA, méthode EBIOS et méthode ERM.

Les principaux outils utilisés pour dérouler les analyses de risques chez FAREVA Amboise sont l'AMDEC et le risk ranking and filtering. D'un point de vue du raisonnement, le diagramme d'Ishikawa est un moyen pertinent de résumer le champ de réflexion lors de l'initiation d'une analyse de risques.

a) La principale méthode d'analyse de risques : l'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC)

L'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) est un outil très répandu dans les démarches qualité. Elle est largement utilisée dans l'évaluation d'impact de projets, de changements, ... Elle fait fréquemment intervenir un petit groupe de travail.

L'AMDEC fait l'objet de normes rédigées par l'Association Française de Normalisation : « AFNOR - NF EN IEC 60812 » de 2018. Il s'agit de la référence en matière

de démarche AMDE et AMDEC. La norme fourni la procédure à suivre et les bases pour l'analyse.

Le principal intérêt de cette méthode est d'étudier qualitativement et quantitativement les risques et de formuler une conclusion quant aux risques évalués.

Cette méthode, souvent à vocation préventive selon l'ICH Q9. Elle cherche à identifier les modes de défaillance d'un produit, d'un procédé ou d'un processus. Cette méthode mène à des actions préventives, correctives et palliatives.

Nous pouvons lui trouver de nombreux objectifs, tels que d'améliorer la production, les méthodes, l'organisation, de fiabiliser des process, d'optimiser la surveillance, tout en adaptant les contrôles qualité, les plans de maintenance, les stocks, les procédures.

Selon l'ICH Q9, la méthode repose sur l'attribution d'une note à chacun des paramètres étudiés selon les trois critères de Gravité (niveau de conséquence de la défaillance du système/procédé ou du défaut qualité produit sur le patient et la conformité réglementaire), de Probabilité (niveau de fréquence de la défaillance du système/procédé ou du défaut qualité produit) et de Détectabilité (niveau de capacité à identifier la défaillance du système/procédé ou le défaut qualité produit).

Il s'agit d'une étude et d'une investigation approfondie pour identifier les modes de défaillances, évaluer les effets qui y sont liés, afin d'établir des liens de causalité.

Les étapes dans la conduite d'une analyse de risque utilisant l'AMDEC sont détaillées dans le tableau 3.

Tableau 3. Les différentes étapes dans la conduite d'une AMDEC chez FAREVA
AMBOISE.

Etapes	Description
Constitution de l'équipe et collecte des données	- Identifier les membres du groupe de travail - Recueillir les éléments nécessaires au déroulement de l'analyse de risque avec le groupe défini
Définition de la "risk question"	- Définir la « risk question » à laquelle répondre (définir les 3 composantes de la risk question : le périmètre de l'analyse, l'attendu et le risque considéré)
Définir les composants du risque	- Définir les niveaux de chaque grille des composants du risque - Déterminer la signification de chaque niveau - Déterminer le niveau de criticité acceptable
Dérouler l'analyse (application de l'outil)	- Lister les défaillances possibles du système étudié - L'équipe réalise des évaluations sur des éléments scientifiques (éléments factuels, données historiques, étude de capabilité) - L'analyse amène à distinguer les défaillances pour lesquelles le niveau de risque dépasse le niveau acceptable
Identifier les mesures pour réduire le risque lorsque nécessaire	- Identifier et mettre en place les actions pour réduire le niveau de risque
Documenter	- Documenter à l'aide des formulaires appropriés : Un formulaire « Analyse de Risque » permettant de définir l'objectif de la QRM, les grilles, les scores et la conclusion Un formulaire permettant de dérouler l'analyse de risque
Approuver et archiver l'analyse	- L'approbation des analyses de risque est réalisée par les services Assurance Qualité. - Le secrétariat AQ est garant de cet archivage

b) La méthode alternative de risk ranking and filtering

La méthode de risk ranking and filtering est une stratégie mise en application pour évaluer les risques associés à différentes options ou prises de décisions. Elle consiste à hiérarchiser les risques en fonction de leur probabilité et de leur impact. Enfin, les risques sont filtrés pour mettre en évidence les plus dangereux ou critiques.

L'intégralité des étapes pour conduire une analyse de risques avec cette méthode est résumée dans le tableau 4.

Tableau 4. Méthodologie appliquée lors d'une analyse par risk ranking and filtering.

Etapes	Description
1	Identifier les risques potentiels
2	Evaluer la probabilité de chaque risque
3	Evaluer l'impact de chaque risque
4	Calculer le score du risque (note de probabilité x note d'impact)
5	Classer les risques par note décroissante de score de risque
6	Filtrer les résultats (via un critère de filtrage destiné à éliminer les risques aux scores faibles)
7	Prendre des décisions

Cet outil présente l'avantage d'être générique et donc d'être applicable pour de nombreux sujets. Le risk ranking and filtering permet de prioriser les actions à mettre en place suite à la hiérarchisation des risques.

Cependant, le principal inconvénient de cet outil est qu'il ne peut pas remplacer une évaluation complète et détaillée des risques. Il doit être conjugué à d'autres méthodes d'analyse pour obtenir une évaluation complète des risques associés à un sujet donné.

c) Un outil complémentaire

Le diagramme d'Ishikawa (ou le diagramme cause/effets) est un outil utilisé en qualité et en production. Il est répandu et particulièrement adapté aux problématiques de l'industrie pharmaceutique car il a été mis au point par un ingénieur chez NISSAN durant l'ère industrielle.

Ce diagramme en forme d'arête de poisson (comme le montre la figure 15) possède cinq branches principales (les 5M) qui sont : la méthode (la technique et le mode opératoire), le milieu (l'environnement), le matériel (l'équipement et les moyens de production), la main d'œuvre (les collaborateurs et leurs compétences) et la matière (le produit lui-même). Un sixième axe tend à compléter le diagramme, il s'agit du management.

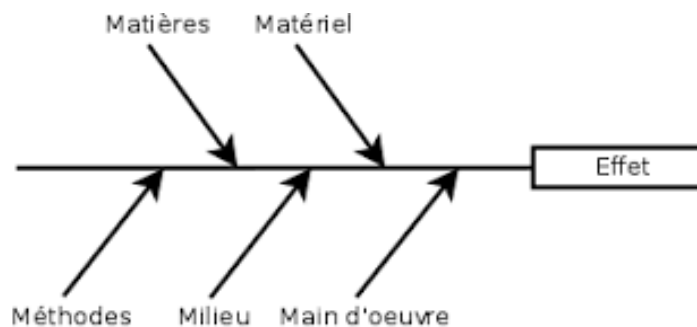


Figure 15. Diagramme d'Ishikawa.

Pour appliquer cet outil, il est nécessaire de travailler en groupe. Il est indispensable de définir le problème et d'identifier en classes les causes possibles, afin de retenir une cause principale.

Pour une problématique identifiée, le diagramme a pour objectif d'identifier l'ensemble des causes possibles et leurs impacts. Cet outil permet ensuite la conception d'un plan d'action destiné à résoudre les défaillances.

Les 5M montrent l'ensemble des facteurs à analyser et permettent d'identifier les axes sur lesquels il est nécessaire d'intervenir pour atteindre le niveau de qualité attendu.

2) La réalisation d'analyses de risques

a) Les types de charges stérilisées concernées par cette étude

Les analyses de risques menées dans cette étude portent sur les différentes charges stérilisées dans les autoclaves FEDEGARI 2.

Les charges sont variées, de par leur design, leurs matériaux, leurs dimensions... Il s'agit des pièces montées sur les équipements des deux lignes de remplissage (lignes Flacon 1 et Flacon 2) des produits injectables en ZAC classe A. Les tailles et designs de ces pièces sont hétéroclites comme le montre les exemples présentés en figure 16. Nous retrouvons par exemple (ordonnées de gauche à droite et de haut en bas) : une vannes trois voies, un pis de connexion, une nourrice azote, un porte aiguille avec ses aiguilles, des flexibles de remplissage et une purge de carter.



Figure 16. Exemples de pièces présentes dans la charge de matériel Flacon 1.

La stérilisation concerne également des articles de conditionnement (ADC) utilisés pour les flacons de produits injectables, tels que les bouchons et les capes (voir figure 17). Le bouchon ferme le flacon et la cape permet le sertissage.

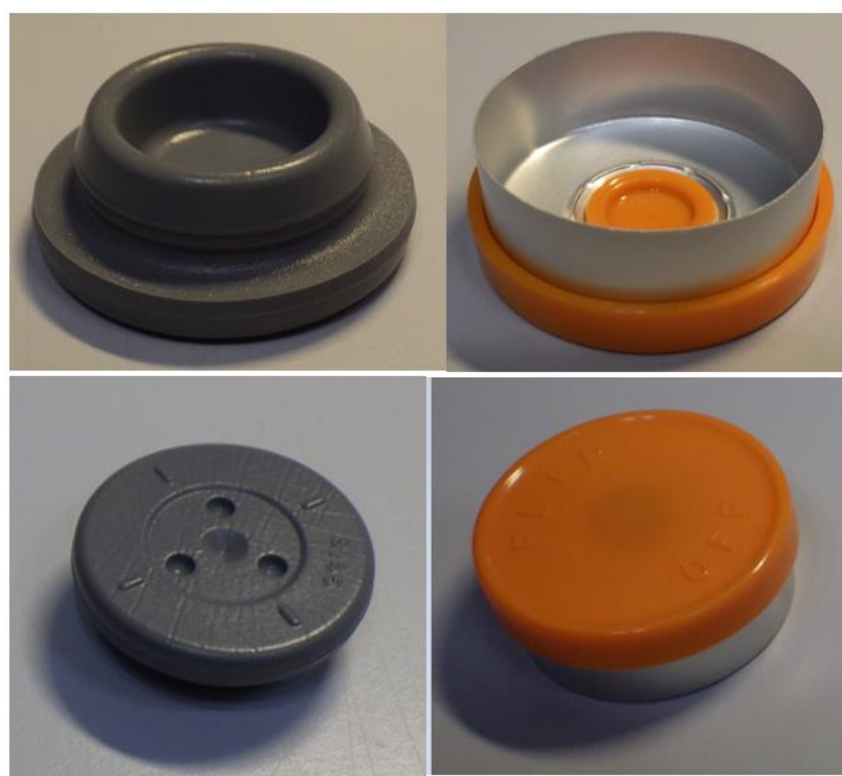


Figure 17. Exemples de bouchons (à gauche) et de capes (à droite).

Ce dispositif permet le verrouillage du flacon avec son bouchon comme visible en figure 18.



Figure 18. Exemple d'un flacon après les étapes de bouchage et de sertissage.

Lors de la préparation et du chargement des autoclaves, les bouchons sont mis en double sachets et les capes sont placées dans des paniers en inox comme illustré en figure 19.



Figure 19. Préparation des paniers de capes ou des sachets de bouchons.

Par la suite, les paniers ou les sachets homogènement remplis sont répartis sur les étages des deux chariots. Ceux-ci sont destinés à entrer dans la chambre de l'autoclave l'un à la suite de l'autre (figure 20).



Figure 20. Exemple de chariots chargés avec des sachets de bouchons (à gauche) ou des paniers de capes (à droite).

Ainsi, les charges considérées dans cette étude sont les capes (32mm et 20mm), les bouchons (20mm aseptiques, 32mm aseptiques et 32mm pour stérilisation terminale) le matériel des lignes Flacon 1 et 2, et pour finir, le matériel de la charge d'équipement divers.

Chacune des charges précédentes fait l'objet d'un format mini et d'un format maxi. Ces deux formats sont individuellement validés une fois par an. Cette stratégie vise à encadrer tous les formats de charges réalisables entre ces extrêmes validés et donc à garantir la maîtrise du procédé.

La stratégie de cette validation périodique vise à reproduire les conditions réelles de productions (programmes d'autoclavage, chargement de l'autoclave...) en monitorant la charges avec des sondes et des indicateurs biologiques.

Les formats mini et maxi de la charge de bouchons sont donnés en exemple par la figure 21.

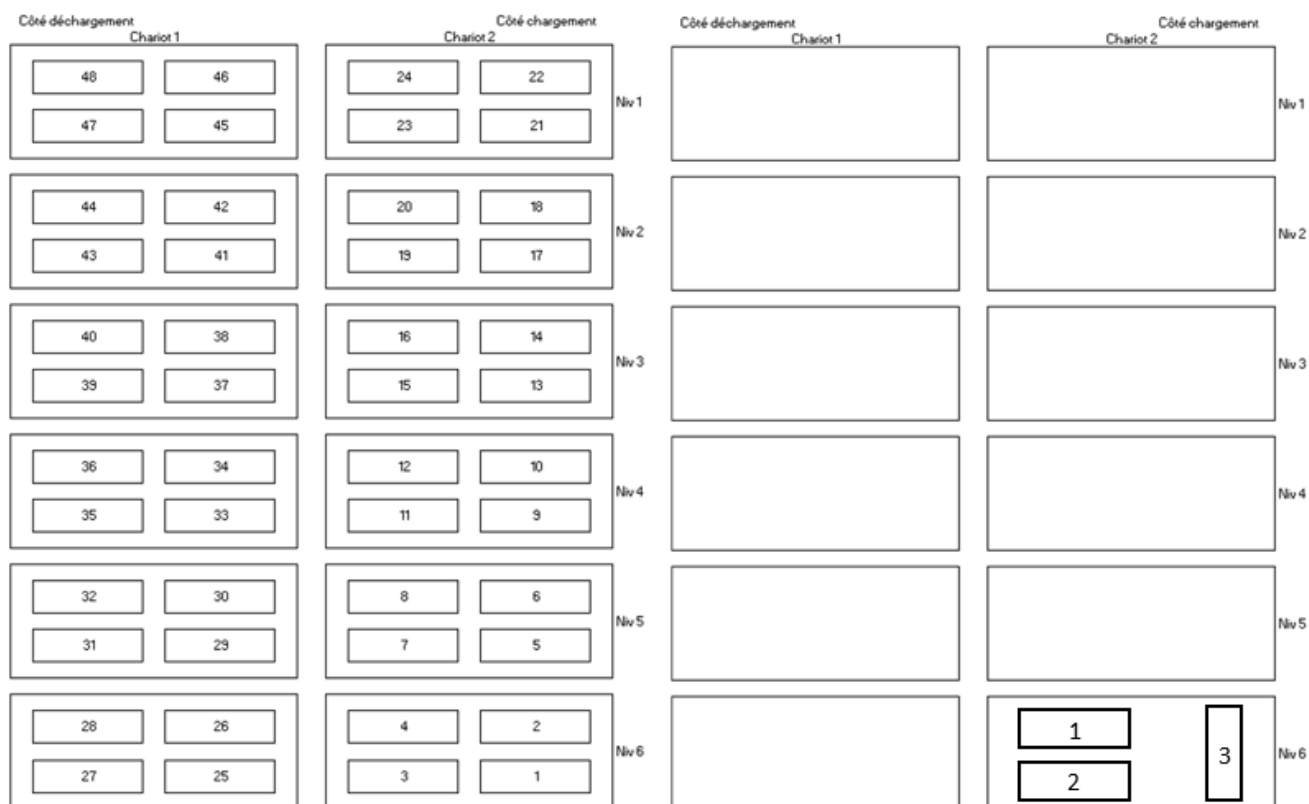


Figure 21. Plans de positionnement des formats maxi (à gauche) et mini (à droite) de la charge de bouchons 32mm aseptiques.

La charge est disposée dans l'autoclave selon un plan spécifique afin de répartir les pièces ou les ADC sur les différents niveaux des deux chariots et d'homogénéiser l'encombrement de la chambre de l'autoclave.

Le plan identifie la position de chaque élément sur un niveau donné d'un chariot donné lors du chargement de l'autoclave. Il est possible de remarquer que le nombre d'étage est dépendant de la nature de la charge. Le plan de positionnement est établi sur 5 niveaux pour la charge de capes 32mm, alors que pour les bouchons 32mm aseptiques 6 niveaux sont requis.

Un second document, proche de celui précédemment décrit, est le diagramme de positionnement des thermocouples (TCs) et des indicateurs biologiques (Bis). Il est utilisé lors des validations périodiques afin de monitorer les formats maxi et mini de chaque type de charge. Ce diagramme identifie les positions où installer les sondes.

L'objectif est de respecter une répartition homogène des TCs et des BIs dans la chambre afin d'obtenir un monitoring reproductible et homogène. En effet, le positionnement des sondes doit être reproductible d'un cycle de validation périodique à un autre, afin de pouvoir

réaliser des comparaisons. De plus, la répartition des sondes doit être homogène afin de monitorer l'ensemble de la charge.

La figure 22 illustre l'utilisation de plans de positionnement à travers l'exemple de la charge de matériel de la ligne Flacon 1.

A gauche, la photo du matériel décrit le chargement d'un niveau d'un chariot. A droite, le schéma correspondant pour ce niveau détaille le positionnement des TCs et des BIs (TCs symbolisés par les ronds, hexagone : BIs).

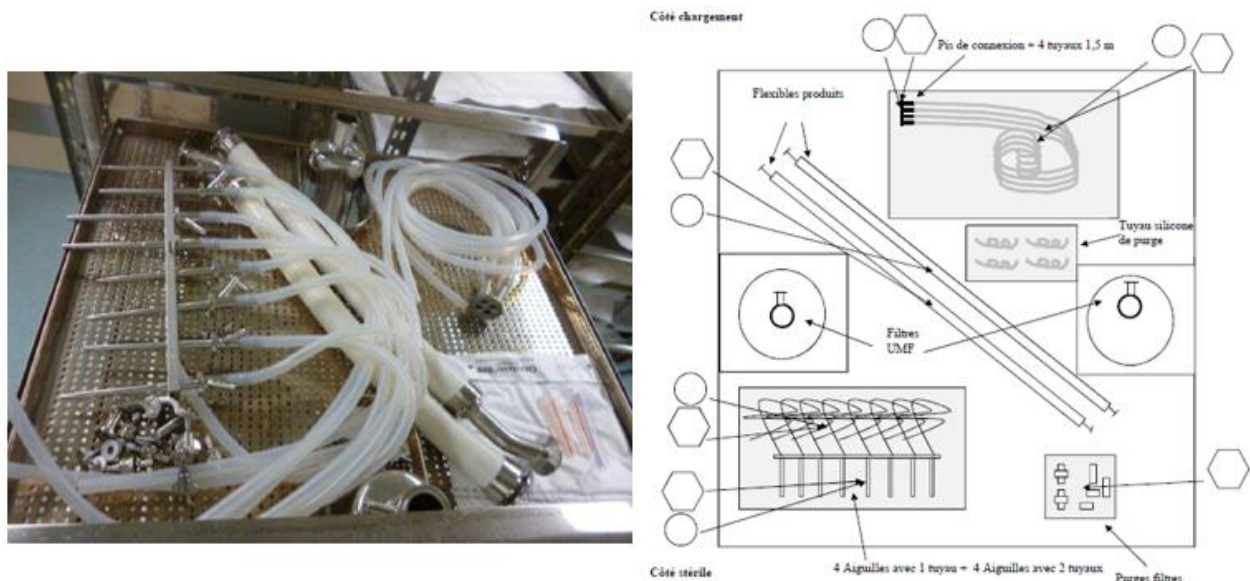


Figure 22. Exemple du diagramme de positionnement des sondes en validation de la charge maxi du matériel Flacon 1, niveau 4 du chariot 2.

La figure 23 montre le plan de positionnement des sondes en validation de la charge de capes 32mm. En comparaison à la figure 22, cette charge est plus homogène que la charge de matériel de la ligne Flacon 1. En effet, pour les capes et les bouchons, toutes les unités de la charge devant être stérilisées sont identiques.

Les paniers ou les saches sont remplis avec une quantité d'articles équivalente et sont placés homogènement sur les niveaux des deux chariots.

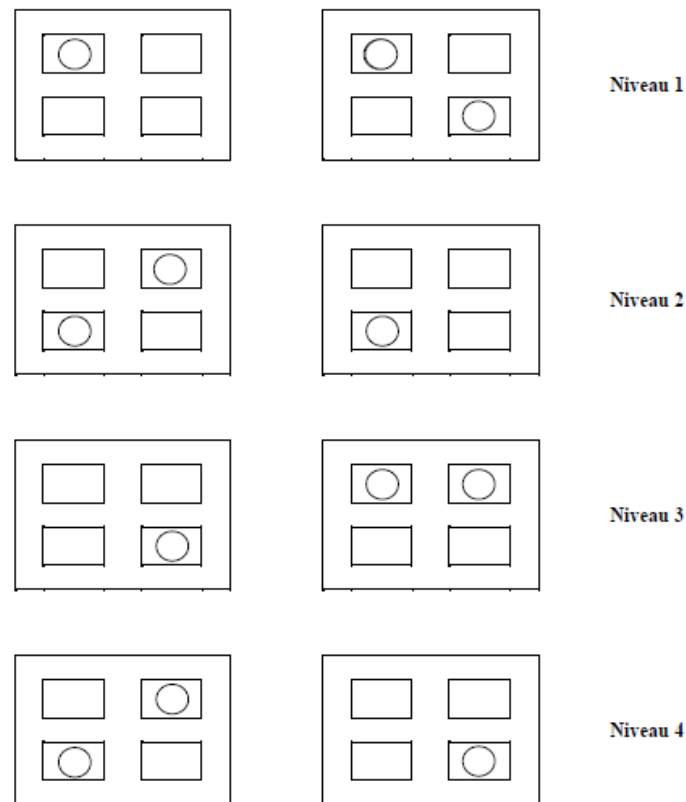


Figure 23. Exemple du diagramme de positionnement des paniers de capes 32mm en validation de charge maxi.

b) Le monitoring par les thermocouples et les indicateurs biologiques

Les thermocouples (TC) et les indicateurs biologiques (IB) sont deux dispositifs utilisés dans le but de monitorer les charges pendant les cycles de validation.

Les TCs sont assimilables à des sondes de mesure thermique. Ils se composent d'un fil de cuivre et d'un fil de nickel, tous deux sont recouverts d'une gaine de téflon ou de kapton. Les deux fils sont en contact via des soudures aux deux l'extrémités.

D'après les « Méthodes d'auscultation de la structure mesures locales de fonctionnement », le principe du thermocouple repose sur « la mesure de la différence de potentiel entre deux soudures ».

La différence de potentiel concerne la soudure chaude qui est introduite dans l'autoclave puis exposée à la chaleur et la soudure froide présente au niveau de la centrale d'acquisition. Les soudures sont aussi nommées « point chauds et points froids » (10).

La mesure des TCs n'est pas continue. L'enregistrement a lieu avec un intervalle d'acquisition paramétrable, variant de 30 secondes à plus d'une minute. Il est nécessaire de lancer l'acquisition au début du cycle puis de l'arrêter à la fin du cycle.



Figure 24. Les thermocouples.

Une étape de précalibration est nécessaire avant toute utilisation des TCs. Cette étape a pour but d'exclure les TCs qui présentent des écarts trop importants par rapport aux valeurs réelles attendues. Ainsi les TCs défectueux ou considérés peu fiables sont éliminés.

Une même calibration peut être valable et utilisée pour plusieurs cycles dans un temps rapproché.

Les TCs sont connectés à une centrale d'acquisition, elle-même reliée à un ordinateur, à partir duquel les mesures sont accessibles « en temps réel » (19) ou sauvegardées dans le logiciel d'exploitation. Les courbes sont ainsi visualisables pendant et après les cycles. En fin de cycle tous les enregistrements constituent un rapport imprimable qui sera joint au rapport final.

Nous trouvons différents indicateurs biologiques utilisés selon le type de charge stérilisée à monitorer.

Dans le cas des bouchons aseptiques, ne subissant pas de stérilisation terminale, la stratégie en matière de BIs repose sur l'inoculation directe des bouchons. Pour les bouchons à stérilisation terminale, les capes et le matériel, il s'agit d'indicateur strip.

En effet, l'entreprise considère que l'étape de stérilisation à l'autoclave FEDEGARI 2 ZAC ou H1 des bouchons à stérilisation terminale est moins critique qu'en remplissage aseptique, puisqu'une seconde stérilisation a lieu. Pour les capes et le matériel, il est adapté de disposer des indicateurs strip dans la charge.

In fine, l'utilisation d'indicateur strip permet d'équiper un unique sac avec le couple TC/BI. Au contraire en présence de bouchons inoculés, le risque de contamination ne permet pas l'utilisation d'un unique sac en charge mini, trois sacs sont donc nécessaires par conséquent.

Les bouchons aseptiques sont directement inoculés avec au moins 10^6 spores de *Geobacillus Stearothermophilus*. Le couple bouchon/inoculat forme l'indicateur biologique (BI) qui confirme la pénétration de la chaleur et la létalité du cycle après autoclavage. En

effet lors de la mise en culture du bouchon, il ne doit pas y avoir de développement microbologique.

La charge mini des bouchons aseptiques est constituée de trois sacs. Un TC est placé dans un des trois sacs de la charge. Un deuxième sac contient des bouchons directement inoculés et enfin le troisième sac est dit « de masse neutre ». Ce dernier sac ne contient ni TC, ni BI, et a pour vocation d'être témoin négatif.

Le TC est placé dans le sac de bouchons adjacent au sac contenant le BI dans le but d'éviter la contamination, de l'intervenant, de l'environnement et *in fine* des autres bouchons par effraction des saches.

Afin de considérer la température d'exposition du TC et du BI comme similaire, les sacs sont placés au plus près l'un de l'autre (l'écart entre TC et BI est d'environ 30cm).

Pour les bouchons pour stérilisation terminale des indicateur strip sont utilisés. Les TCs et BIs peuvent être placés dans le même sac car il n'y a pas de risque de contamination.

Dans ce cas, la charge mini se compose d'un unique sac de bouchons 32mm pour stérilisation terminale avec un TC et un indicateur strip placés au centre du sac.

c) La méthodologie de collecte et d'analyse des données

Une analyse de données préalable à l'analyse de risques est réalisée, quel que soit le type de charge. Elle a pour objectif de servir de base à l'identification des points froids et des critères à prendre en compte dans la cotation de l'analyse de risques.

Les données utilisées dans l'analyse de données sont issues des cycles de validations périodiques (PVG), des cycles déroulés lors de la qualification de performance initiale (QP) si possible, et des essais si besoin.

La consultation des rapports des PVG ou de la QP permet de disposer de valeurs stérilisatrices et de données de températures (maximale, minimale et moyenne) pour les positions monitorées par les TCs.

Les TCs sont placés au centre géométrique des paniers de capes, des sacs de bouchons, ou sur les pièces d'équipements.

Les valeurs sont exploitées sur la phase d'homogénéité de stérilisation du cycle. Elle est visible sur les figures 9 et 10, où elle correspond globalement au plateau de stérilisation. Il s'agit de la phase essentielle pour atteindre le résultat stérile attendu.

C'est au cours de cette dernière que la température de consigne du programme doit être maintenue constante dans le temps et en tout point de la charge.

En validation périodique, la charge est en partie monitorée par des TCs, leur nombre dépend du type de charge considéré. Par exemple, pour des bouchons 32mm pour stérilisation terminale, les TCs sont au nombre de 12. Or pour le matériel Flacon 1 nous en comptons 20. Lors de la QP initiale, 20 TCs étaient utilisés pour la charge de bouchons 32mm pour stérilisation terminale. Ainsi, il subsiste des positions pour lesquelles il est impossible de collecter des données.

Des essais complémentaires étaient donc nécessaires selon le type de charge afin de disposer de données de température et de valeurs stérilisatrices pour l'ensemble des positions. Selon les besoins, la stratégie était de monitorer chaque position ou uniquement les positions pour lesquelles il n'y avait pas de données exploitables dans les PVG/QP. C'est le cas des bouchons 32 pour stérilisation terminale précédemment cités en exemple où il subsistait 36 positions sans données sur un total de 48. D'autres essais ont été réalisés pour les capes et les bouchons 32mm aseptiques.

d) La Qualification de Performance initiale (QP)

L'étape de Qualification de Performance initiale a quatre objectifs fondamentaux. Elle vise à démontrer que :

- La température à l'intérieur de l'enceinte des deux autoclaves est maintenue dans une plage définie et est uniforme pendant la phase de stérilisation de la charge sur chacun des autoclaves.
- Le programme de stérilisation permet de maintenir un couple température/temps donné.
- Le programme de stérilisation de la charge permet d'atteindre un Niveau d'Assurance de Stérilité minimal de 1×10^{-6} .
- Les résultats des cycles sont reproductibles.

En pratique, la Qualification de Performance initiale consiste à étudier la distribution de la température dans les conditions « avec charge », la pénétration de la chaleur en présence d'indicateurs biologiques, et de vérifier l'efficacité du programme.

Le programme utilisé lors de la QP est le même qu'en validation. Il présente des conditions worst case, c'est-à-dire que les paramètres (température et durée) sont inférieurs d'une unité aux conditions de production.

Le programme worst case couvre le programme utilisé en production car il est admis que si le résultat escompté est atteint dans des conditions défavorables alors avec de meilleures conditions l'objectif est forcément atteint. Pour exemple, le programme B de validation correspond à une température de consigne de 123°C, pendant une durée de 44min. Le programme B couvre alors le programme A de production, dont la température de consigne est de 124°C et d'une durée de 45min.

Les conditions des cycles de QP et le monitoring via les TCs étant identiques en validation, il était possible d'utiliser les données de température dans l'analyse des données préalable à l'analyse de risques.

e) Les validations périodiques

Le technicien spécialisé dans la réalisation des validations de stérilisation prépare la charge. Selon la nature du matériel, il le place en sache. Les pièces ou ADC sont ensuite disposés à leur emplacement sur les niveaux des chariots conformément au plan de chargement des autoclaves. Puis les TCs et BIs sont disposés aux positions identifiées sur le diagramme de positionnement utilisé en validation périodique. En effet, pour chacune des charges validées, il convient de respecter le plan de positionnement des TCs et des BIs.

Dans les charges de matériels et de capes, les TCs sont placés près des BIs en prenant soin de ne pas perturber la circulation de la vapeur. Dans le cas des bouchons validés par inoculation directe, ils sont positionnés dans le sac adjacent afin d'éviter la contamination des bouchons, de l'environnement et de l'intervenant.

Pour les charges équipées de TCs extérieurs à la charge, ils doivent être positionnés avec leurs extrémités dirigées vers le haut afin d'éviter que le contact de la tête de celui-ci avec un condensat vienne perturber la mesure. Ces TCs externes ne font pas l'objet de cette étude car nous nous concentrons sur la chaleur accumulée par les pièces ou les ADC.

Au cours de l'installation, l'intervenant veille alors à renseigner manuellement et au fur et à mesure les numéros des TCs qu'il dispose.

Le diagramme complété avec les numéros de TCs permet de faire le lien entre les positions/pièces numérotées et les données enregistrées par la centrale d'acquisition.

Les données brutes sont consultables en direct via un listing et un graphique de la température en fonction du temps. Après l'exécution de la validation, les données brutes sont mises en forme et disponibles dans le rapport avec la création de statistiques et de graphiques additionnels.

Ensuite, le technicien spécialisé constitue une compilation des données de validation. Elle comprend « le rapport XpertVLog® » (20) avec le relevé de température des TCs, les résultats de pré et post calibration des TCs et les courbes de température des TCs.

Nous retrouvons une copie du listing du programme de stérilisation de l'autoclave, les résultats bactériologiques du laboratoire de microbiologie, ainsi qu'une étude comparative des résultats.

Enfin, un tableau permet de conclure sur les résultats d'homogénéité de température, avec l'écart mini et maxi par rapport la moyenne pour chaque TC, ainsi que la valeur entre le mini et le maxi pour chacun des TCs.

f) Les essais supplémentaires

Les essais se déroulent selon un protocole d'essai (PE). Ce protocole définit le périmètre de l'essai, son objectif, les références documentaires auxquelles se reporter, la stratégie appliquée, ainsi que la description détaillée du déroulement de l'essai. Les positions étaient répertoriées et numérotées sur un diagramme spécifique.

La partie descriptive précise les étapes à suivre chronologiquement et mentionne que les essais sont conduits selon le protocole de validation périodique utilisé en routine.

Un compte rendu est ensuite rédigé afin de présenter le déroulement des essais, l'exploitation des résultats et l'analyse des résultats.

Dans le cadre des essais préalables aux analyses de risques, les résultats étaient présentés sous formes de cartographies des positions occupées par la charge étudiée.

Sur les cartographies, il figure pour chaque position, les valeurs de températures moyennes sur la phase de stérilisation et les valeurs de F0 (pour rappel, le F0 est la valeur stérilisatrice : chaleur accumulée sur le cycle). C'est par exemple le cas sur la figure 25, où sont présents les résultats des essais des capes 32mm sous forme de cartographie, pour l'autoclave FED 2 ZAC.

X	→ Numéro de la position
42,97	→ F0
122,79	→ Tmoy

 Position la plus froide de l'autoclave

Côté Déchargement	Chariot 1	Chariot 2	Côté Chargement	
32 41,62 122,4 31 42,06 122,5		16 40,61 122,32 15 41,2 122,38 30 43,04 122,6 29 42,23 122,5		Niv 4
28 42,32 122,5 27 42,95 122,6		12 43,68 122,64 11 44,21 122,69 10 45,37 122,81 9 41,78 122,44		Niv 3
24 42,84 122,6 23 43,09 122,6		8 43,35 122,61 7 43,36 122,61 6 42,8 122,55 5 40,36 122,29		Niv 2
20 43,03 122,6 19 42,97 122,6		4 43,69 122,64 3 41,44 122,41 2 40,62 122,3 1 43,97 122,67		Niv 1

Figure 25. Cartographie des résultats des essais réalisés sur les capes 32mm dans l'autoclave FED2 ZAC.

i. L'objectif des essais à travers le cas des capes 32mm

Lors des essais des capes 32mm, le PE stipulait l'objectif de relever les températures et les valeurs stérilisatrices (F0) pour toutes les positions occupées par les paniers de capes en charge maxi dans les autoclaves FED 2 ZAC et FED 2 H1.

En effet, dans l'analyse de risque des capes, les données étudiées sont issues des validations périodiques réalisées en charge maxi. Cependant, il n'est pas possible de disposer des données pour toutes les positions occupées par les paniers de capes, car lors des validations, seulement 12 positions sont monitorées parmi 32.

Il est donc nécessaire de réaliser des essais complémentaires afin de disposer de données pour chacune des positions des paniers.

ii. La stratégie des essais à travers le cas des capes 32mm

Pour le monitoring lors des essais, un jeu de 20 TCs était disponible. La charge est répartie sur 32 positions.

La stratégie de l'essai était de réaliser deux cycles sur chacun des autoclaves afin de collecter des données pour l'intégralité des positions. Ainsi, 16 positions de la charge étaient monitorées lors de chacun des quatre cycles.

Il était nécessaire de procéder à une pré calibration des TCs avant de débiter l'essai, ainsi que de procéder à une post calibration une fois l'essai terminé. D'autre part, il n'était pas utilisé d'indicateurs biologiques contrairement aux conditions de validation.

Un plan de positionnement des TCs était complété lors de l'installation des TCs en renseignant le numéro de tous les TCs sur les positions où ils étaient installés.

Les essais étaient conduits selon le protocole utilisé en validation : le Protocole de Validation Générique (PVG « Validation de la stérilisation des capes dans les autoclaves FEDEGARI 2 H1 et FEDEGARI 2 ZAC en condition « worst case »). Deux cycles ont été déroulés sur FED 2 ZAC, puis deux sur FED 2 H1.

Le programme utilisé était le « programme worst case » de validation périodique, dont la température la température de consigne est de 122°C et la phase de stérilisation est de 29min.

iii. Le rapport d'essai à travers le cas des capes 32mm

Le rapport d'essai (RE) se compose des listings imprimés à la suite de chaque cycle rendant compte du déroulement du cycle (mesures des sondes pilotes de l'autoclave, bilan des alarmes, graphiques de l'évolution de la température/temps et de la pression/temps).

Les rapports établis par le logiciel d'acquisition des TCs à la suite de chaque cycle sont également présents (données brutes enregistrées par les TCs, graphique de l'évolution de la température/temps pour chaque position, statistiques, données de pré et de post calibration).

De plus, un tableau synthétique pour chaque cycle montre les résultats de température durant la phase d'homogénéité de stérilisation et les valeurs stérilisatrices.

Enfin, nous retrouvons un rapport d'essai rédigé. Le RE rend compte du déroulement des essais menés (ordre, dates, conditions), ainsi que des résultats.

Les paramètres des cycles étudiés sont présents dans le RE et sont décrits dans le tableau 5.

Tableau 5. Les paramètres étudiés lors des cycles et figurant dans le rapport d'essai.

Paramètre	Description
F0 par TC	- Paramètre à privilégier pour évaluer l'efficacité du procédé de stérilisation - Rend compte de la quantité de chaleur reçue par la position sur l'ensemble du cycle - Permet d'identifier les zones les plus froides
Moyenne des F0 sur le cycle	- Critères ajoutés en complément des critères des PVG - Différence entre le F0moy et le F0min calculée dans le but d'évaluer l'écart de la position la plus froide au regard de la moyenne de l'enceinte de l'autoclave - Pas de spécifications d'établies
F0moy - F0min (F0moy : F0 moyen du cycle F0min : F0 point froid)	
Tmax, Tmin, Tmoy pour chaque TC	- Valeurs enregistrées pendant la phase d'homogénéité de la phase de stérilisation
Ecart des F0 de chacune des positions par rapport au F0moy	- Exprimé en % par rapport au F0moy - Critère ajouté en complément des critères des PVG - Pas de spécifications établies
Tmax – Tmoy pour chaque TC	- Critère d'acceptation <0,5°C, selon les attendus présents dans les PVG

Tmoy – Tmin pour chaque TC	
Tmax - Tmin pour chaque TC	- Critère ajouté en complément des critères des PVG - Différence calculée dans l'objectif d'évaluer la variation de température pour un même TC (en phase d'homogénéité de stérilisation) - Pas de spécifications d'établies - Complète les critères de Tmax - Tmoy et Tmoy - Tmin pour chaque TC.
Tmax - Tmin sur l'ensemble des TCs	- Critère d'acceptation <2°C, selon les attendus présents dans les PVG

Les données de ces essais permettaient de réaliser une cartographie des points froids obtenus lors de la stérilisation de la charge maxi de capes 32mm.

Les critères d'acceptation de l'homogénéité de température entre les TCs (<2° et <0,5°C) étaient respectés, conformément aux attendus du protocole.

Les trois critères : Tmax - Tmin, Tmax - Tmoy et Tmoy - Tmin, rendent compte de l'homogénéité de distribution de la température dans le temps pour chaque TC. Il était important de noter en conclusion que les écarts observés sont très inférieurs aux seuils d'acceptation.

Les résultats des essais montraient que les positions les plus froides des paniers de capes n'étaient pas de réels points froids mais étaient très légèrement moins chauffées comparé à l'ensemble des positions.

iv. L'analyse des données à travers le cas des capes

Les données ont permis d'analyser les points froids à travers deux axes majeurs qui sont : le calcul de statistiques et la fréquence/localisation des point froids dans la charge.

Une cartographie globale de tous les points froids recensés sur l'intégralité des cycles étudiés était construite suite à l'exploitation des données. La cartographie rendait compte de la distribution géographique des points froids dans la chambre, ainsi que de leur fréquence de distribution.

L'analyse portait sur d'autres paramètres que les points froids, en fonction du type de charge. Il s'agissait notamment d'étudier le lien éventuel entre la proximité des portes et le risque de condensats, la propagation de la vapeur dans l'enceinte, l'impact des saches, des dimensions et des matériaux des pièces.

Certains critères apparaissent avec une justification car ils présentent l'intérêt d'avoir été étudiés, qu'ils soient retenus ou non dans la cotation. D'autres n'apparaissent pas car il est fait le choix de ne pas les mentionner.

3) L'analyse de risques menées sur les capes

a) La cotation

L'analyse de risques traitant des capes 32mm et 20mm fut la première abordée avec la méthodologie précédemment décrite.

Les capes représentent un type de charge moins critique comparé aux autres types de charge (bouchons, matériel...). En effet, leur surface est dépourvue d'aspérité. Les capes ne présentent pas d'espaces fermés ou de parois épaisses comme les certaines pièces présentes dans la charge de matériel Flacon 1 (pièces développées dans une partie suivante). D'autre part, celles-ci ne sont pas en contact direct avec le produit.

La méthode d'analyse de risque retenue est l'AMDEC et elle a été menée comme présenté précédemment dans la partie concernée.

La survenue de points froids est le critère de gravité qui a été identifié d'après l'exploitation des données des essais, des PVG en charge maxi de capes et de la QP initiales. Ce critère possède deux niveaux comme illustré par le tableau 6. Certaines positions ont recensé un à plusieurs points froids alors que d'autres positions n'en ont recensé aucun.

Tableau 6. Cotation du critère de gravité – capes 32mm et 20mm.

	La position a présenté des points froids
1	Absence de point froid
5	Présence de point(s) froid(s)

Le critère de probabilité retenu est la variabilité de la chaleur accumulée par la position.

Cette variabilité est associée à la moyenne des écarts de F0positions par rapport au F0moyen. En effet, le F0 de chaque position est comparé au F0moyen du cycle à travers le calcul d'écarts (réalisé pour chaque cycle et exprimé en %).

Pour chaque position, la moyenne des écarts rend compte de la variabilité, positive ou négative, de la chaleur accumulée par rapport au F0moyen des cycles. Cette observation permet de statuer sur la criticité de la variabilité présentée par la position.

Un seuil de -10% a été calculé en prenant en compte l'incertitude de mesure liée au TC de 0,3°C (variation acceptée lors des calibrations et post-calibrations des TCs selon la procédure du site).

Tableau 7. Calcul du seuil de significativité de l'écart entre le F0position et le F0moyen – capes 32mm et 20mm.

Température (°C)	Durée (min)	Calcule du F0 (min) $F_0 = t \times \Sigma 10^{(T-T_{ref})/Z}$ Tref = 121,1°C T = température instantanée cible (°C) Z = 10 t = 29min	
122,30	29,00	38,23	
122,00	29,00	35,68	
121,70	29,00	33,30	
	Delta F0max et F0min = 31,07 – 27,06	4,93	Min
	Ecart = (4,01/29,00)*100	13,83	%

Face à cette incertitude, la variation du F0 est de 4,93min, soit 13,83% de la valeur du F0 de référence.

Ici, la valeur est arrondie à 10%. Un écart inférieur à -10% est considéré comme significatif car il n'est pas inhérent au TC. En d'autres termes, il est en dehors de l'intervalle d'incertitudes.

Une variabilité de la moyenne des écarts, supérieure ou égale à zéro, n'est pas considérée comme à risque car elle ne correspond pas à l'apparition de points froids. De plus, elle est considérée comme négligeable devant l'homogénéité de distribution de la chaleur.

Une variabilité moyenne de la position comprise entre 0 et -10% peut ne pas être considérée comme significative. Ici, la variabilité des mesures est considérée comme inhérente au TC.

En effet, une variabilité négative importante, inférieure à -10%, montre que la position présente une variabilité critique. Cette position est moins chauffée donc plus à risque de point froid.

Tableau 8. Cotation du critère de probabilité – capes 32mm et 20mm.

	Variabilité de la chaleur accumulée par la position
1	$\geq 0\%$: Variabilité moyenne de la position non significative.
3	$< 0\%$ et $\geq -10\%$: Variabilité moyenne de la position pouvant ne pas être considérée comme significative.
5	$< -10\%$: Variabilité moyenne de la position considérée comme significative.

Le critère de détectabilité retenu est la présence de TCs aux positions en validation.

Certaines positions sont monitorées lors des validations ce qui assure une détection systématique et permet une analyse comparative des cycles. D'autres positions qui ne possèdent pas de TC lors des validations sont voisines d'une position équipée de TC. La position « voisine » sous-entend qu'elle est directement accolée à une position équipée de TC, ou qu'elle est située sur le niveau supérieur ou inférieur d'une position équipée de TC. Des positions situées sur la même diagonale d'un niveau ne sont pas considérées comme voisines. Encore d'autres positions sont dépourvues de TC et leurs voisines également. Ces différentes options conduisent à trois niveaux pour le critère de détectabilité comme présenté par le tableau 9.

Tableau 9. Cotation du critère de détectabilité – capes 32mm et 20mm.

	Présence de TC en validation
1	TC présent sur la position
3	TC présent sur une position voisine
5	Pas de TC présent sur la position ou sur une position voisine

La grille obtenue ci-dessous (tableau 10) permet d'attribuer un score de criticité à chaque position. Le score est compris entre 1 et 125. Il est calculé par la multiplication des trois facteurs.

Tableau 10. Grille du score de criticité – capes 32mm et 20mm.

G*P	Détectabilité		
	1	3	5
1	1	3	5
3	3	9	15
5	5	15	25
15	15	45	75
25	25	75	125

Le score du risque est scindé en trois niveaux :

- < 15 : la position n'a pas besoin d'être monitorée lors des validations.
- ≥ 15 et < 75 : la position peut ne pas être monitorée lors des validations.
- ≥ 75 : la position nécessite d'être monitorée en validation.

Une fois cette étape réalisée, la cotation était finalisée et il ne restait plus qu'à l'appliquer à chacun des deux autoclaves.

Afin d'appliquer la grille de cotation à l'ensemble des positions (voir Annexe 1 pour les capes), la cartographie ci-dessous était utilisée. Elle permet d'attribuer les notes des différents critères car nous retrouvons la répartition et la fréquence des points froids (gravité), la variabilité de la chaleur accumulée par la position (probabilité), ainsi que la localisation des TCs (défectabilité).

Après cette étape, un tableau des positions avec une note finale colorée en fonction du score de criticité est obtenu. Les positions ayant obtenues un score < 15 : non nécessaire de monitorer lors des validations, ≥ 15 et < 75 : peut ne pas être monitorée et ≥ 75 : la position nécessite d'être monitorée, comme présenté en Annexe 1.

Les résultats sous forme d'une cartographie visuelle (voir figure 26) montrent les potentielles modifications à apporter au diagramme de positionnement des TCs utilisé en validation. Sur cette cartographie, les couleurs des positions traduisent le score de risque qu'elles ont reçu (les positions des TCs sont indiquées en jaune).

Côté Déchargement

Côté Chargement

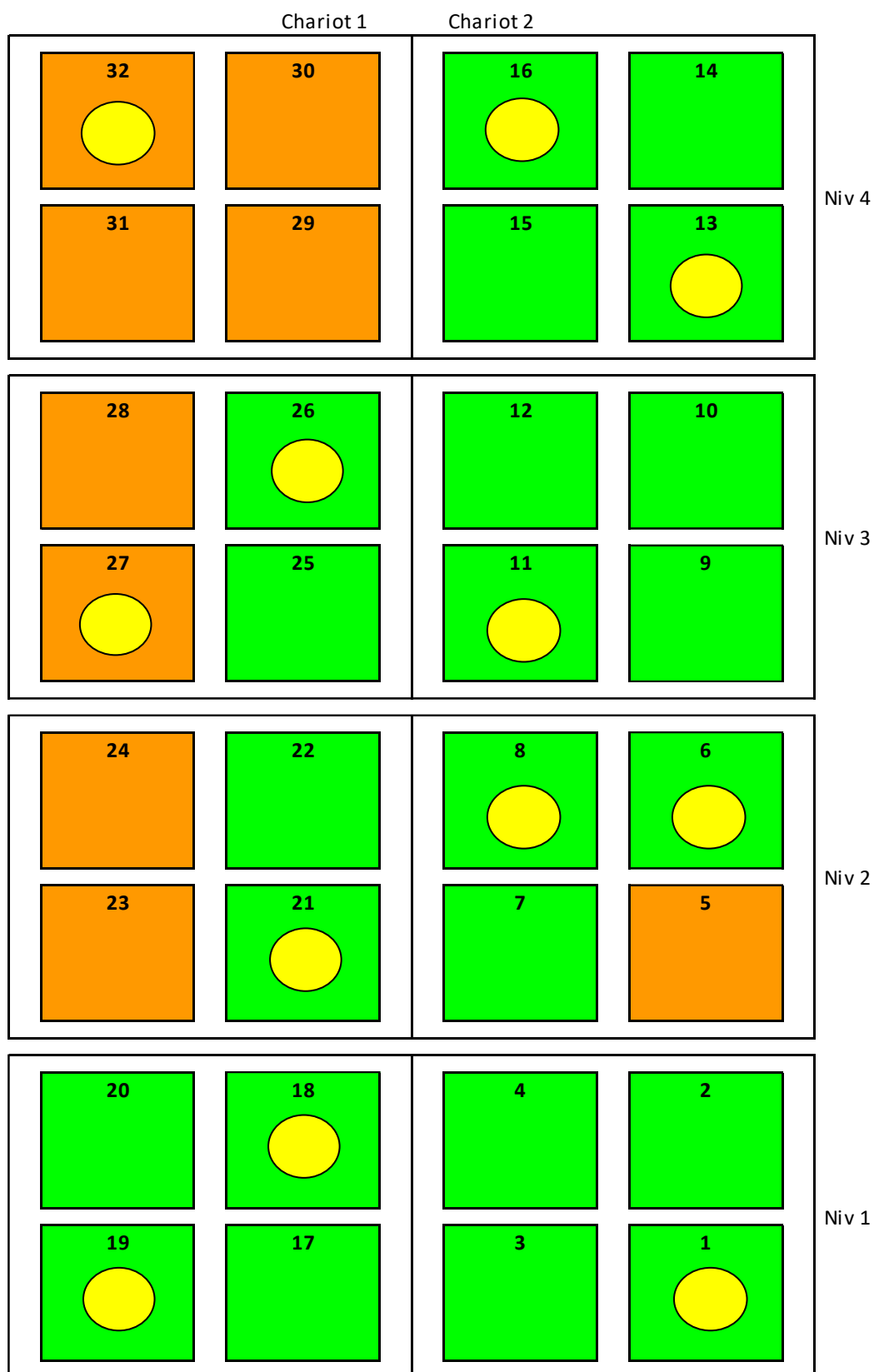


Figure 26. Cartographie visuelle des résultats de l'analyse de risque menée sur les capes 32mm.

b) La rédaction de l'analyse de risques des capes

Après avoir établi et déroulé la cotation, il était possible de rédiger l'analyse de risque.

Il était intéressant de notifier en introduction que les autoclaves sont de même conception, qu'ils fonctionnent tous deux suivant le mode de stérilisation par la chaleur humide, que les programmes et les plans de positionnement utilisés leurs sont communs.

Puis, il était ajouté que les autoclaves possèdent un fonctionnement identique, mais que cependant ils sont utilisés indépendamment. De ce fait, il est certain que leur niveau d'usure est différent. Leur équivalence n'est donc plus admise actuellement. Cette analyse de risque est donc conduite sur chacun des deux autoclaves.

Il était important de situer le contexte du besoin de cette analyse de risque. En introduction, il était explicité qu'en accord avec l'Annexe 1 des GMP, les risques associés au processus de stérilisation doivent être maîtrisés.

Pour ce faire, « Processes, equipment, facilities and manufacturing activities should be managed in accordance with QRM principles to provide a proactive means of identifying scientifically evaluating and controlling risks to quality », les risques qualité associés au procédé doivent faire l'objet d'une évaluation à travers une analyse de risque.

Le plan de positionnement des TCs et des BIs utilisé en validation n'est pas basé sur des analyses de risques, il a été établi afin d'être représentatif de la charge. La pertinence du plan de positionnement des TCs et BIs lors de la validation du procédé de stérilisation de capes en charge maxi et mini dans les autoclaves FEDEGARI 2 est donc à évaluer et à justifier.

De plus, les constats et les conclusions qui sont émis dans cette analyse de risques sont valables pour des charges maxi.

c) La conclusion de l'analyse de risques des capes

L'écart entre le F0min et le F0moy sur l'ensemble des positions lors d'un cycle est faible. De plus, les différences (entre Tmax et Tmoy, entre Tmoy et Tmin, entre Tmax et Tmin pour chaque TC, entre Tmax et Tmin sur l'ensemble des TCs) sont extrêmement faibles et très inférieures aux seuils d'acceptation utilisés en validation. L'analyse des données des essais de cette QRM permet ainsi de conclure à l'homogénéité de la distribution de la chaleur en phase de stérilisation.

Les positions qui cumulent le moins de chaleur ne sont donc pas de réels points froids. Il n'y a pas de positions qui ressortent comme critiques.

En réponse à la « risk question », il n'est pas nécessaire d'apporter des modifications au diagramme de positionnement des TCs et BIs utilisé en validation périodiques.

4) L'analyse de risques menée sur les bouchons 32mm aseptiques

L'analyse de risques de la charge de bouchons 32mm aseptiques a été menée avec la même méthodologie. Les données exploitées proviennent également des cycles de Qualification de Performance initiale, de validation périodique, ainsi que des essais réalisés spécifiquement dans le cadre de ce projet.

En effet, il était nécessaire de monitorer les positions non suivies lors des validations (où 12 positions sont monitorées sur un total de 48) et lors de la qualification initiale (où 20 positions étaient monitorées sur les 48) dans le but de collecter des données pour chaque position. Les essais ont permis de compléter les données des cycles de validations de 2019, 2020, 2021, 2022, ainsi que les données de la Qualification de Performance initiale de 2005.

L'objectif des essais était de mesurer les températures et les valeurs stérilisatrices pour les positions non monitorées.

Un protocole d'essai et un rapport avaient été rédigés, afin de réaliser quatre cycles d'essais sur les autoclaves FED 2 ZAC et FED 2 H1 (2 sur chacun des autoclaves) en charge maxi de bouchons 32mm.

Ainsi, l'analyse des données a été réalisée sur 7 cycles (4 cycles de validation périodique, 1 cycle de QP initiale et 2 essais) pour l'autoclave FED2 ZAC et 7 cycles pour l'autoclave FED2 H1, soit un total de 14 cycles de stérilisation. 2 à 6 valeurs de F0 étaient disponibles pour les différentes positions des sacs de bouchons et l'ensemble des 14 cycles a permis de comptabiliser 14 points froids au total.

Les cartographies des figures 27 et 28 ont été réalisées pour chacun des autoclaves et permettaient de rendre visuelle la répartition et la fréquence des positions impactées.

Côté Déchargement

Chariot 1

48	46
47	45
44	42
43	41 2
40 1	38
39 1	37
36	34
35	33
32	30
31	29
28	26
27	25

Chariot 2

24	22
23	21
20 1	18
19	17
16	14
15	13
12	10 2
11	9
8	6
7	5
4	2
3	1

Niv 1

Niv 2

NIV 3

NIV 4

NIV 5

NIV 6

Côté Chargement

Figure 27. Cartographie des points froids recensés pour l'autoclave FED 2 ZAC – bouchons 32mm aseptiques.

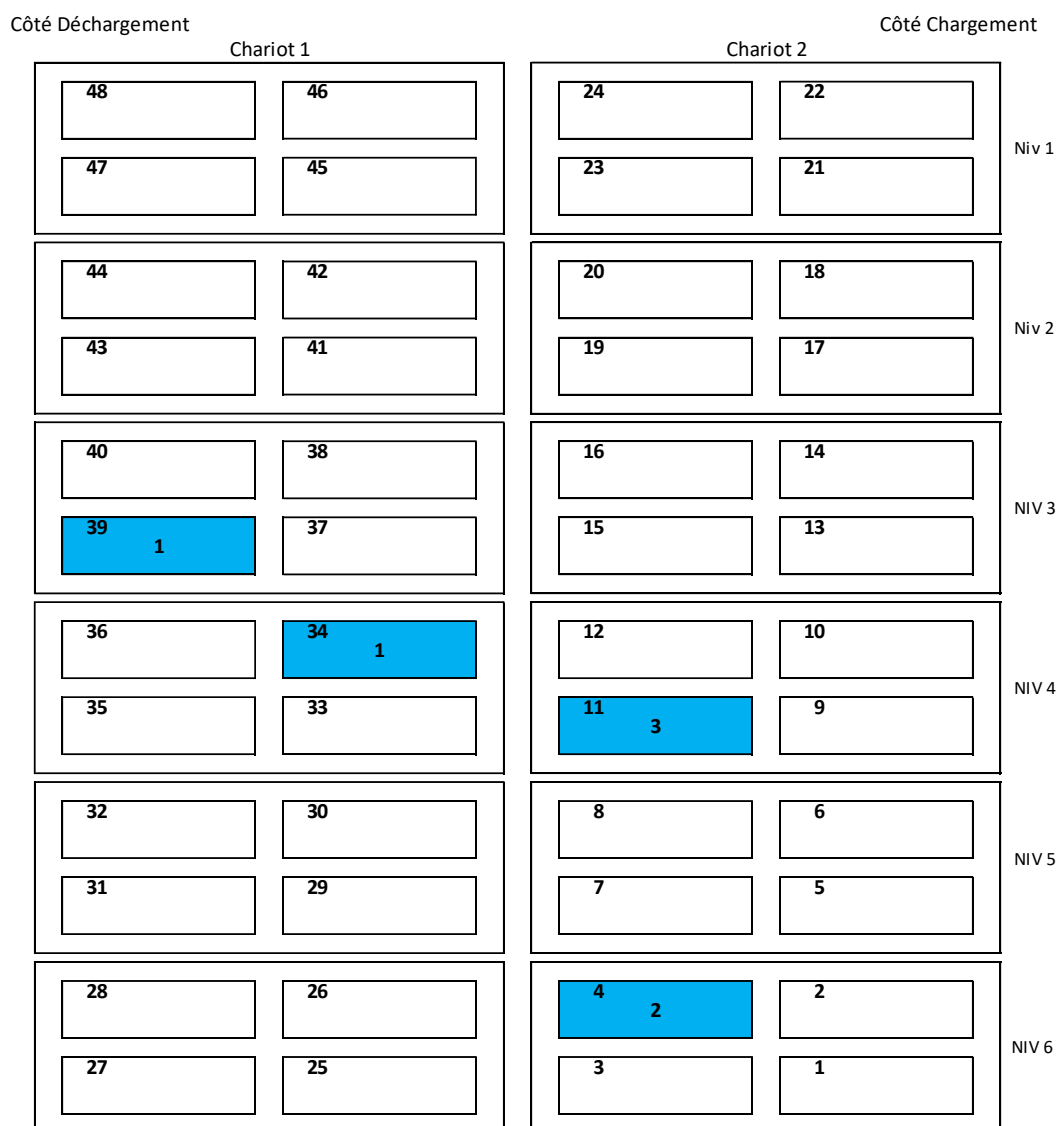


Figure 28. Cartographie des points froids recensés pour l'autoclave FED 2 H1 ZAC – bouchons 32mm aseptiques.

Il était intéressant d'observer les chariots et les niveaux impliqués dans la survenue de points froids. Les positions qui cumulent le moins de chaleur (F0 le plus faible) durant la phase de stérilisation sont réparties sur les chariots comme suit :

- Pour FED 2 ZAC : les deux chariots ont recensé un total de 7 points froids sur l'intégralité des cycles étudiés. Pour le chariot n°1, 3 positions sont impactées et pour le chariot n°2, 2 positions.
- Pour FED 2 H1 : les deux chariots ont recensé un total de 7 points froids sur l'intégralité des cycles étudiés. Pour chaque chariot, 2 positions sont impactées.

Certaines positions recensent plusieurs points froids :

- Pour FED 2 ZAC : les positions n°10 et 41 ont recensé 2 points froids chacune
- Pour FED 2 H1 : la position n°4 a recensé 2 points froids et la position n°11 a recensé 3 points froids

Comme illustré par les cartographies, les positions des points froids sont dispersées sur différents niveaux.

Ces observations et l'analyse des données de cette analyse de risques montrent pour les deux autoclaves que :

- La localisation des points froids n'est pas reproductible d'un cycle à l'autre, (localisation et fréquence d'apparition)
- Une bonne homogénéité de distribution de la chaleur dans chacun des deux autoclaves
- L'écart entre le F0min et le F0moy sur l'ensemble des positions lors d'un cycle est faible

Suite à l'analyse des données préalable venait l'application de la cotation de l'analyse de risques.

La grille et les critères de l'AMDEC s'appliquaient ici à 48 positions de saches de bouchons, réparties sur 6 niveaux de 2 chariots.

La cotation appliquée est identique au capes 32mm (gravité, probabilité, détectabilité). Cependant, la variabilité de la chaleur accumulée par rapport au F0moyen des cycles pour chacune des positions, devait être calculée spécifiquement pour les bouchons 32mm. En effet, le calcul repose sur les valeurs des paramètres du cycle de stérilisation qui est dépendant de la charge (les programmes sont charges dépendant).

Comme précédemment explicité, la variabilité se traduit par la moyenne des écarts comme détaillé dans le tableau 11 (se référer à l'analyse de risques traitant des capes pour plus de détails sur la démarche du calcul).

Tableau 11. Calcul du seuil de significativité de l'écart entre le F0 position et le F0 moyen – bouchons 32mm aseptiques.

Température (°C)	Durée (min)	Calcul du F0 (min) $F_0 = t \times \sum 10^{(T-T_{ref})/Z}$ <i>T_{ref} = 121,1°C</i> <i>T = température instantanée de 123°C</i> <i>Z = 10</i> <i>t = 44min</i>	
123,30	44,00	73,02	
123,00	44,00	68,15	
122,70	44,00	63,60	
	Delta F0	9,42	min
	Ecart	13,83	%

*Calcul de l'écart : Ecart = 9,42/68,15*100 = 13,83%*

La variation du F0 est ici de 9,42min, soit 13,83% de la valeur du F0 de référence. Il est fait le choix d'être davantage restrictif et d'arrondir la valeur à 10%.

Pour rappel, un écart inférieur à -10% n'est pas considéré comme inhérent au TC, il est par conséquent considéré comme significatif et critique. Il est alors admis que la position impliquée est moins chauffée et qu'elle est plus à risque de point froid.

Une fois les critères de gravité, de probabilité et de détectabilité appliqués, nous obtenions le score du risque (multiplication des trois facteurs). Le niveau de criticité de la position était attribué à la position selon le score du risque (<15, ≥ 15 et < 75, ≥ 75).

Pour conclure, l'analyse des données préalable démontre une bonne homogénéité de distribution de la chaleur en tout point durant la phase d'homogénéité de la phase de stérilisation dans chacun des deux autoclaves.

L'analyse de risques démontre que seule la position 10 dans l'autoclave FED 2 ZAC a obtenu le score de criticité le plus élevé. Ce score de 75 signifie que la position 10 doit faire l'objet d'un monitoring lors des validations.

Les autres positions sont donc correctement monitorées lors des validations (score < 75).

Une modification du diagramme actuel de positionnement des TCs doit donc être apportée afin de monitorer la position 10 lors des validations. La documentation (plan de positionnement et procédures) liée à cette validation a donc été mise à jour.

5) L'analyse de risques menée sur les bouchons 32mm pour stérilisation terminale

L'analyse de risques réalisée pour la charge de bouchons 32mm pour stérilisation terminale est très similaire à celle des bouchons 32mm aseptiques. En effet, des essais étaient requis afin de collecter des données pour chaque position.

La stratégie et la cotation appliquées étaient identiques.

L'analyse a finalement conclu à l'optimisation du monitoring des positions par l'ajout de deux TCs sur deux positions identifiées comme critiques. Les 12 autres positions déjà monitorées ne sont pas impactées et continuent d'être suivies en validation périodique.

Il a été pris la décision de profiter de la réalisation de cette mise à jour afin d'optimiser le diagramme en associant les BIs aux TCs.

L'association des TCs et BIs est pertinente en validation et est rendue possible par l'emploi d'indicateur strip en charge de bouchons 32mm pour stérilisation terminale. Ces indicateurs se présentent en bandelettes pouvant être associées aux TCs sans risques de contamination de l'environnement et de l'intervenant. Contrairement à la charge bouchons 32mm aseptiques où les bouchons sont directement inoculés et placés dans les sachets de bouchons. Dans ce cas la manipulation des sacs de bouchons, contenant certains bouchons inoculés est extrêmement limitée et à risque de contamination. Il n'est donc pas envisageable de réaliser une effraction de la sachets de 2mm de diamètre afin d'y insérer un TC.

6) L'analyse de risques menée sur le matériel des lignes Flacon 1 et 2

a) Introduction à la charge de matériel des lignes Flacon 1 et Flacon 2.

La charge matériel Flacon 1 est identifiée comme « worst case » par comparaison à la charge matériel Flacon 2. Cela signifie que la charge de matériel Flacon 1 est le cas le plus critique et que les conclusions tirées pour celle-ci sont valables pour la charge Flacon 2.

Tableau 12, Liste du matériel présent dans les charges Flacon 1 et 2.

Liste matériel Flacon 1	Liste matériel Flacon 2
Aiguilles (1-4 et 2-4)	Aiguilles (1-3, 1-4)
Joints (1-2)	Joints (1-2)
Plaques (1-2)	Plaques (1-2)
Colliers (1-2)	Colliers (1-2)
Paires de ciseaux/ Pincers (1-4)	Paires de ciseaux/ Pincers (1-2)
Pots inox (1-1)	Pots inox (1-1)
Bol à bouchons (1-1)	Bol à bouchons (1-1)
Tuyaux silicone (associés à divers pièces en 1-4, 2-4, 2-2, 2-3)	Tuyaux silicone (2-2, 2-4)
Flexibles produit (2-4)	Flexibles produit (2-3)
Purges de carter de filtration (2-4)	Purges de carter de filtration (2-2)
Instructions de remplissage/filtration (2-1)	Instructions de remplissage/filtration (2-1)
Carter de filtration (de 2-1 à 2-4)	Carter de filtration (de 2-1 à 2-4)
Boîte à outils (2-2)	Boîte à outils (2-1)
Canne produit (2-3)	Canne produit (2-1)
Goulotte descente bouchons (1-2)	Goulotte descente bouchons (1-2)
Nourrice (2-2)	Bras bouchons (2-2)
Pis (2-4)	Manifold (2-1)
Tuyau de rechange (1-1)	Supports aiguilles liés au Manifold (2-1)
Plateau de montage des pompes (1-2)	Raccords de tuyaux de remplissage (2-1)
Pompes (1-3)	
Vannes trois voies (1-4)	
Pelle (2-1)	
Plateau (2-1)	
Paquet de feuille (2-1)	
Flexible de fond de cuve (1-4)	
Trémie (2-2)	
Porte aiguille (2-3)	
Cloche à azote (2-3)	
Aiguille à azote (2-3)	

	Matériel commun aux charges Flacon 1 et Flacon 2
	Matériel spécifique à la charge Flacon 1
	Matériel spécifique à la charge Flacon 2

Position notée (x-y) : signifie chariot n°x, étage n°y

En effet, comme visible selon le tableau 12 la charge matériel Flacon 2 comprend des éléments équivalents à la charge matériel Flacon 1.

Le matériel des charges maxi Flacon 1 et 2 est disposé sur 4 niveaux de 2 chariots. Cependant, la chambre de l'autoclave est plus encombrée en charge maxi Flacon 1, les conditions d'autoclavage sont donc plus critiques.

Le matériel Flacon 2 est en partie stérilisé une seconde fois via une stérilisation en place. Celle-ci est rendu possible car le matériel est monté sur ligne et est stérilisé par le biais de vapeur d'eau chauffée. Les aiguilles, les tuyaux en silicone, les bras bouchons, le manifold, les supports aiguilles et les raccords de tuyaux de remplissage sont stérilisés en place et sont rarement stérilisés à l'autoclave.

Ces différents critères permettent d'admettre que la charge maxi matériel Flacon 1 est plus critique à stériliser que la charge maxi matériel Flacon 2. Ainsi, l'analyse de risques menée sur la charge maxi matériel Flacon 1 couvre la charge maxi matériel Flacon 2.

La nature de la charge de matériel Flacon 1 ne permet pas de conserver la cotation utilisée jusqu'alors pour les capes et les bouchons. Cette charge présente la particularité d'être composée d'éléments de design, de taille, de matériaux différents. Il ne s'agit pas d'une charge homogène. L'encombrement de la chambre n'est pas le seul paramètre à varier.

En effet, la charge comprend des pièces aux designs variés :

- Des éléments de grandes dimensions : carter 750mm, bol à bouchons, trémie, flexible de fond de cuve, flexibles de filtration.
- Des éléments favorisant la rétention de condensats : espaces peu accessibles et/ou formant des coudes. Ces éléments sont placés en position allongée, ce qui représente une contrainte à l'évacuation des condensats (Ex tuyaux, flexibles de fond de cuve, flexibles de filtration, aiguille, canne d'arrivée produit).
- Des pièces comprenant des espaces difficiles à monitorer via l'introduction de TC ou de BI (Ex intérieur de la nourrice, intérieur de la cloche à azote).

D'autre part, certains éléments sont en contact direct avec le produit ou avec des ADC directement en contact avec le produit.

La survenue d'un événement impactant la stérilité des pièces a un impact en termes de sécurité et de qualité pour le patient.

La stérilisation à l'autoclave de la charge matériel Flacon 1 est donc une opération critique.

b) Analyse des données de la charge matériel Flacon 1.

Les données du rapport de QP initiale ne sont pas considérées comme exploitables dans l'analyse des cycles de validations de cette QRM car :

- L'intégralité du matériel qui a été validé initialement n'est plus présent dans la charge actuelle (environ 20% de la charge a été modifiée au cours du temps).
- Le plan de chargement d'origine a subi quelques évolutions, avec notamment le déplacement de certains éléments d'un niveau à un autre. Cela concerne 11,5% de la charge, il s'agit du plateau de montage des pompes, de la cloche à azote et de son

tuyau associé, de l'aiguille de soufflage et de son tuyau associé, de la trémie de chargement bouchons.

Les données des cycles de validation périodique étudiées sont issues d'un total de 8 cycles de stérilisation et ont permis de comptabiliser un total de 8 points froids (4 cycles par autoclaves). Les données étudiées sont issues des PVG de 2016, 2018, 2021 et 2022. Dans ces PVG la charge de matériel actuelle demeure inchangée.

Les PVG permettent d'étudier les températures et valeurs stérilisatrices pour la majorité des pièces de la charge maxi de matériel Flacon 1.

Les cartographies des points froids pour chacun des autoclaves sont disponibles en figure 29 et 30.

1 Présence et nombre de point(s) froid(s)

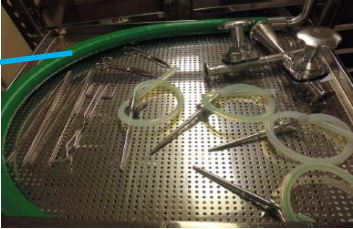
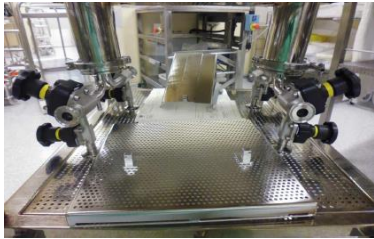
Chariot 1	Chariot 2
Niv 4 1 Flexible de fond de cuve 	Niv 4 1 Aiguilles 2 Flexibles produit 
Niv 3 	Niv 3 
Niv 2 	Niv 2 
Niv 1 	Niv 1 

Figure 29. Cartographie des points froids recensés sur FED 2 ZAC – matériel Flacon 1.

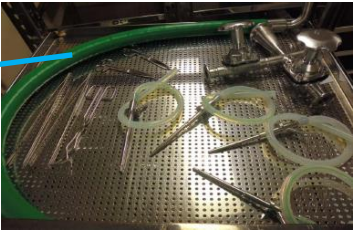
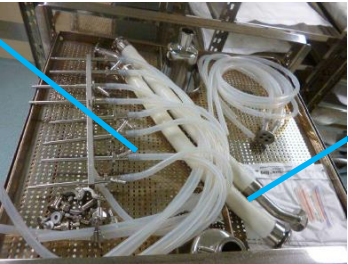
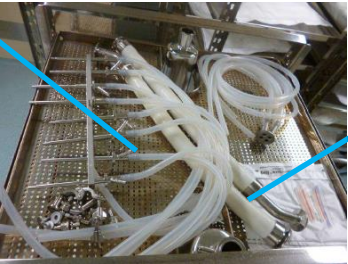
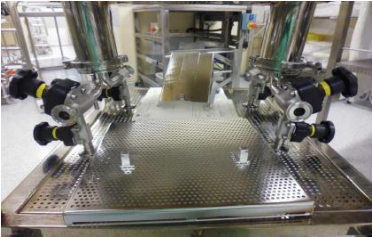
Chariot 1	Chariot 2
Niv 4 2  Flexible de fond de cuve	Niv 4 1  Tuyaux des aiguilles 1  Flexibles produit
Niv 3 	Niv 3 
Niv 2 	Niv 2 
Niv 1 	Niv 1 

Figure 30. Cartographie des points froids recensés sur FED 2 H1 – matériel Flacon 1.

Les points froids identifiés concernent les matériels énoncés dans le tableau 13.

Tableau 13. Synthèse des pièces du matériel Flacon 1 ayant recensé les points froids.

	8 tuyaux connectés à 8 aiguilles (1 TC placé dans 1 tuyau)	8 aiguilles (1 TC placé dans 1 aiguille)	2 flexibles produits (1 TC placé dans 1 flexible)	1 flexible de fond de cuve (1 TC placé au centre)
Localisation	Chariot 2 Niveau 4			Chariot 1 Niveau 4
Nombre points froids sur FED2 ZAC	0	1	2	1
Nombre points froids sur FED2 H1	1	0	1	2

Les résultats montrent que le chariot 2 niveau 4 (côté chargement) a recensé 5 des 8 points froids des cycles étudiés. Ils précisent, d'une part, que deux types de matériel sont fortement impliqués dans la survenue de points froids. Il s'agit du flexible de fond de cuve et des flexibles produits, comptant 6 points froids parmi 8.

D'autre part, 7 des 8 points froids sont observés pour des pièces au design similaire. Il s'agit de flexibles et de tuyaux. Leur forme et dimension en font des éléments critiques à stériliser. En effet, l'évacuation de condensats ou d'air contenu en leur centre est une difficulté.

La forme en tube et allongée des flexibles et tuyaux ne présente que deux extrémités ouvertes. Ce design favorise la rétention de l'air résiduel en formant des coudes comme le montre le schéma de la figure 31.



Figure 31. Schéma du design de pièce favorisant la rétention d'air résiduel.

L'analyse des données montre que la distribution des points froids est corrélée au design des pièces. Ainsi, des paramètres significativement à risque liés au design du matériel peuvent être isolés et identifiés tels que : la forme en tube et allongée des flexibles/tuyaux, leur dimension, la présence de seulement deux extrémités ouvertes.

Le design des pièces est un paramètre critique, il est nécessaire de le prendre en compte dans la cotation du risque.

c) Cotation de l'analyse de risques de la charge matériel Flacon 1.

La cotation spécifique de cette charge doit prendre en compte ces différences et doit être adaptée au design des pièces. Certains aspects ont été étudiés mais n'ont pas été retenus dans la cotation. Il s'agit de la présence de saches pour certaines pièces et la dimension des pièces.

Les saches utilisées lors de la préparation des charges sont fournies par PALL. Après consultation de documents communiqués par PALL, le matériel présente une stérilité équivalente à l'autoclave, qu'il soit stérilisé en absence ou en présence de sache.

La difficulté notable qui est induite par la présence de saches concerne l'élimination de l'air de la chambre de l'autoclave. Comme explicité dans le descriptif des autoclaves communiqué par STERIGENE, les cycles avec des pré-vides pulsés sont nécessaires. L'alternance des phases de vide et d'injection de vapeur permettent une meilleure extraction de l'air résiduel, ainsi qu'un préchauffage graduel de la charge, permettant la réduction des condensats générés.

Via ce processus, le matériel subit une stérilisation équivalente en présence ou en absence de sache. Le programme utilisé lors de la stérilisation des charges matériel Flacon 1 et Flacon 2 comprend des pré-vides pulsés comme décrit précédemment. La présence de sache n'est donc pas un critère significatif.

Concernant la dimension des pièces, une pièce de petites dimensions qui présente des coudes ou des espaces difficiles à monitorer (Ex la purge du carter) représente un risque supérieur à une pièce de grande taille, sans zones de rétention (plateau). La dimension ne constitue donc pas un paramètre critique à retenir dans la cotation

Finalement, la cotation repose sur les critères de contact avec le produit (gravité), le design et le matériau des pièces (probabilité), puis la présence de TC et/ou BI lors des validations (détectabilité).

Pour la gravité, les pièces directement en contact avec le produit sont considérées comme plus critiques que les pièces non en contact avec le produit.

Les pièces en contact avec le produit sont différenciées selon si :

- Le contact est direct dans le flux produit (Ex les flexibles produit)
- Le contact est direct mais hors flux produit (Ex la purge du carter)

Un contact direct produit dans le flux du produit présente une criticité maximale et se verra attribuer un score de gravité maximal selon le tableau 14.

Tableau 14. Cotation du critère de gravité – matériel Flacon 1.

	Contact avec le produit
1	Absence de contact avec le produit
3	Contact direct avec le produit hors flux produit
5	Contact direct avec le produit dans le flux produit

Le critère de probabilité est composé de deux sous critères : le design de la pièce et le matériau de la pièce.

La somme des deux notes obtenues pour les critères de design et de matériau (comprise entre 2 et 10) permet d'obtenir un score de probabilité selon le tableau 15.

Tableau 15. Cotation du critère de probabilité – matériel Flacon 1.

	Probabilité
1	Somme des critères de probabilité égale à 2
3	Somme des critères de probabilité égale à 4 ou 6
5	Somme des critères de probabilité égale à 8 ou 10

Le design de la pièce est le premier sous critère du critère de probabilité. Il possède trois niveaux comme détaillé dans le tableau 16.

Tableau 16. Cotation du sous-critère de design de pièce – matériel Flacon 1.

	Design de la pièce
1	Design non critique. Design simple dépourvu de contrainte pour l'évacuation de la vapeur, de coudes, d'espace central fermé et ouvert par deux extrémités (type flexible).
3	Eléments de design représentant une contrainte à l'accès de la vapeur. Il s'agit d'un espace central fermé, étroit, ouvert par deux extrémités (type flexible). L'espace est peu accessible par la vapeur (<u>Ex</u> nourrice azote). Ces pièces sont de plus petites dimensions (longueur < 35cm) et correspondent à un design de gravité moindre comparé au design critique des flexibles et tuyaux.
5	Eléments de design représentant une contrainte à l'accès de la vapeur. Il s'agit d'un espace central fermé, étroit, ouvert par deux extrémités (type flexible). L'espace est peu accessible par la vapeur. Les pièces sont de forme allongée et de dimensions supérieures (longueur ≥ 35cm : <u>Ex</u> flexibles et tuyaux) aux pièces classées au niveau de gravité intermédiaire (<u>Ex</u> nourrice azote).

La note maximale est appliquée si la pièce présente des éléments de design facilitant la rétention de poches d'air ou de condensats.

Il s'agit des pièces étroites, composées d'une partie centrale fermée avec les deux extrémités ouvertes (type flexible), pouvant former des coudes.

Elles sont de forme allongée et de dimensions supérieures aux pièces classées au niveau de gravité intermédiaire (Ex de pièce classée au niveau intermédiaire : la nourrice azote, longueur < 35cm).

L'analyse des données des validations a en effet montré que le flexible de fond de cuve et les flexibles produits ont recensé la majorité des points froids. Ce constat confirme que ce design de pièce est le plus critique à stériliser.

Le second sous critère est le matériau, car la charge matériel Flacon 1 est constituée de différentes pièces composées de matériaux variés. Les différents matériaux présents dans la charge sont les suivants :

- Inox 316L (trémie, pots, outils...)
- Polycarbonate Makrolon® (carter de la cloche à azote)
- PFA lisse (flexible produit, flexible de fond de cuve)
- PEEK (il s'agit d'un thermoplastique, présent dans les parties vissées sur le support à aiguilles, roulettes du bol à bouchons)

- Silicone (tuyau)
- Viton® (joints en élastomère)
- EPDM (joints en élastomère, *Ex partie noire de la vanne trois voies*)
- PTFE (fréquemment nommé Téflon® : un polymère thermoplastique. *Ex extrémité de la purge du carter, partie blanche de la vanne trois voies*)

Tous ces matériaux supportent la stérilisation à l'autoclave sur la plage de températures d'exposition. Toutes les pièces sont stérilisables et se voient attribuer une note selon le sous critère défini dans le tableau 17.

Tableau 17. Cotation du sous-critère de matériau de pièce – matériel Flacon 1.

	Matériau de la pièce
1	Pièce en inox 316L
3	Pièce majoritairement en inox 316L. Une partie est en un autre matériau, de quantité négligeable ($\leq 10\%$ de la surface totale de la pièce) comparée à la partie en inox 316L.
5	Pièce en un autre matériau que l'inox 316L (Polycarbonate Makrolon, PFA lisse, PEEK, Silicone, Viton, EPDM, PTFE)

Les pièces en inox 316L sont plus facilement stérilisables que les autres. Le matériau de la pièce est donc retenu dans la cotation. Un niveau intermédiaire est mis en place pour les pièces majoritairement en inox mais comprenant une partie minoritaire en un autre matériau. Le seuil est fixé à 10% afin de rester restrictif. Le détail de se calcul est disponible en Annexe 2 pour la purge de carter et la goulotte de descente bouchons. En effet, pour ces pièces il était nécessaire d'évaluer la surface en un autre matériau.

Lors des validations, certaines pièces sont monitorées via des TCs ce qui assure une détection systématique et permet une analyse comparative des cycles.

D'autres pièces ne possèdent pas de TC. Elles ne font pas l'objet d'un monitoring. Selon le cas dans lequel se trouve la pièce, elle se voit attribuer une note selon le tableau 18.

Tableau 18. Cotation du critère de détectabilité – matériel Flacon 1.

	Présence de TC en validation
1	Un TC est présent dans la pièce ou est en contact avec la pièce.
3	Un TC est présent dans, ou au contact, de la pièce voisine. Des pièces considérées comme voisines sont adjacentes sur le même niveau et présentent un écart <50cm. Elles ne sont pas considérées comme voisines lorsqu'elles sont en diagonale, espacées de plus de 50cm, ou localisées sur des niveaux différents.
5	Absence de TC sur la pièce ou sur les positions voisines

Il est notable que 20 TCs dans la charge sont associés à des BIs dans la même pièce (80%) ou dans une pièce équivalente (20%).

Le niveau de risque est défini par la criticité (score obtenu par la multiplication des trois facteurs de Gravité, Probabilité et Détectabilité).

Ce score est compris entre 1 et 125 comme visible dans le tableau 19.

Tableau 19. Grille du score de criticité – matériel Flacon 1.

G*P	Détectabilité		
	1	3	5
1	1	3	5
3	3	9	15
5	5	15	25
15	15	45	75
25	25	75	125

Si le score du risque est :

- < 15 : la position n'a pas besoin d'être monitorée lors des validations.
- ≥ 15 et < 75 : la position peut ne pas être monitorée lors des validations.
- ≥ 75 : la position nécessite d'être monitorée en validation.

En conclusion de cette analyse de risque, les résultats montrent que les notes maximales sont obtenues pour le kit de dépannage de la boucheuse (score de 75), et la goulotte de descente bouchons (score de 45).

Les pièces ayant obtenu le score maximal doivent être monitorées. Il est donc nécessaire d'ajouter un TC et un BI dans le kit de dépannage de la boucheuse (chariot 2, niveau 2), ainsi qu'un TC dans la goulotte de descente bouchons (chariot 1, niveau 2)

Le plan de positionnement des TCs/BIs utilisé lors des validations périodiques de la charge matériel Flacon 1 est donc mis à jour. Les positions des autres TCs et BIs ne sont pas impactées et restent inchangées.

L'analyse de risque a finalement conclu à la modification de la stratégie du monitoring.

7) L'analyse de risques menée sur la charge d'équipement divers

a) Introduction à la charge de matériel Equipement divers.

La charge d'Equipement divers B comprend des pièces aux designs variés, en effet, certains éléments sont de grandes dimensions (Ex monte jus, flexible de fond de cuve), d'autres éléments favorisent la rétention de condensats : espaces peu accessibles et/ou formant des coudes. Ces éléments sont placés en position allongée, ce qui représente une contrainte à l'évacuation des condensats (Ex tuyaux, flexibles de fond de cuve).

Certains éléments sont en contact indirect avec le produit. Cela concerne les filtres équipements notamment (par exemple, l'azote entrant en contact avec le produit est filtré au préalable par un filtre issu de la charge Equipement divers B et ce filtre fait l'objet du test de filtres).

La charge nommée Equipement divers B se compose des éléments énumérés dans le tableau 20. Elle couvre la charge Equipement divers A car cette dernière se compose d'éléments facilement stérilisables, avec notamment des tissus utilisés pour la décontamination, des sortes de serpillères, etc... La charge A n'est ainsi pas développée dans cette étude.

Tableau 20. Liste du matériel présent dans la charge Equipement divers B.

Charge B « Matériel / portoir / feuille / filtre hydrophobes »
2 Paquets de 50 feuilles
2 pots inox
Etiquettes contrôle environnement
4 petits tuyaux de purges de carter
1 tige inox pour sédimentation hotte
1 tuyau silicone gros diamètre 1.5m
1 robinet de purge
5 pissettes
6 éprouvettes
16 filtres
Manchettes UMF
2 flexibles air comprimé
3 tuyaux connexion monte jus
2 boîtes d'outils
1 support avec 5 têtes de MAS100
1 panier (vanne papillon, colliers, clamps, embouts de tuyaux, connecteur purge-carter)
2 supports avec 2 têtes de MAS100
2 paires de ciseaux
1 monte jus
1 couvercle de monte jus
1 canne EPPI (avec clamps, joints, embouts)
1 filtre capsule EPPI

Le matériel de cette charge est utilisé pour réaliser les tests de filtres équipement, c'est-à-dire les filtres utilisés dans la filtration des fluides utilisés sur ligne.

La première étape consiste à remplir le monte jus en classe B. Le matériel est monté de la façon décrite par la figure 32.

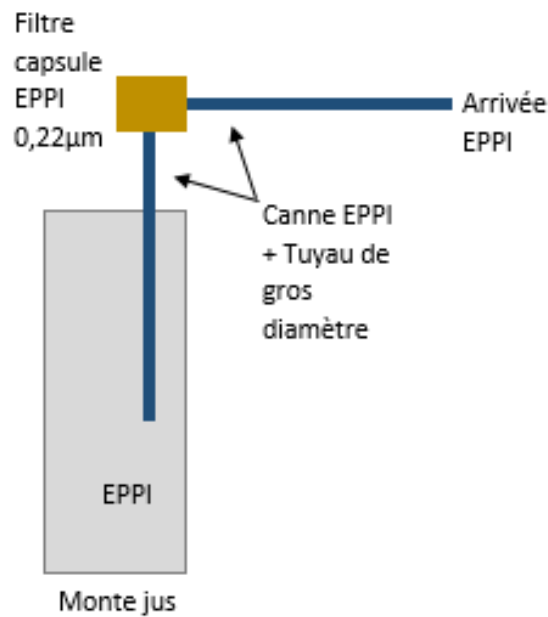


Figure 32. Schéma du remplissage du monte jus.

Après avoir rempli le monte jus, la deuxième étape est de tester les filtres en classe A selon le montage en figure 33.

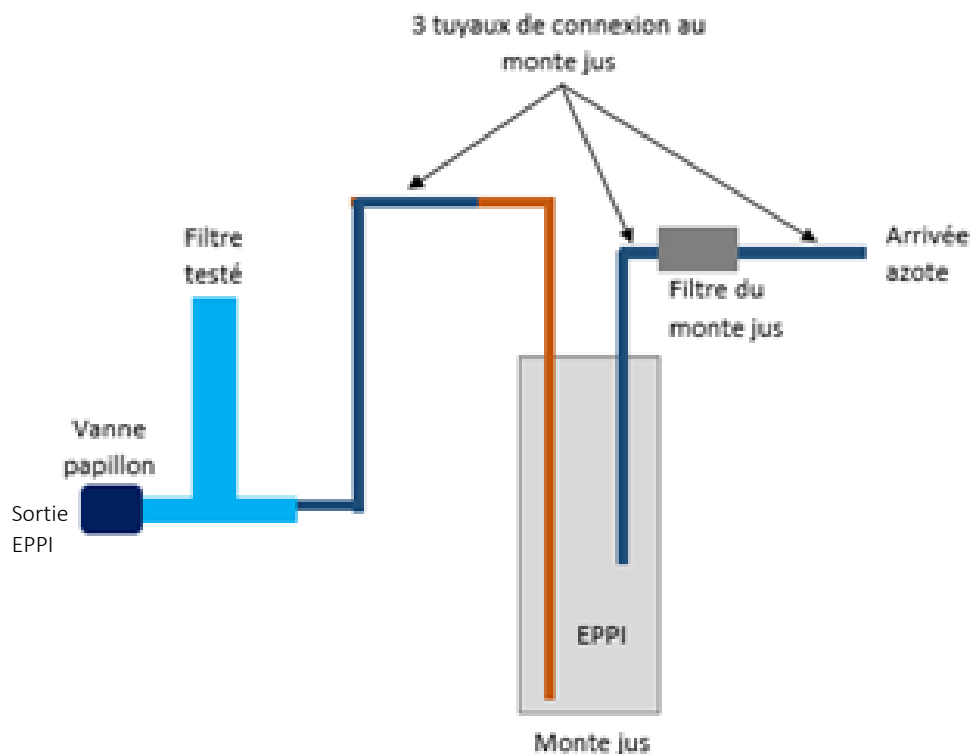


Figure 33. Schéma du montage pour le test des filtres.

De part cette proximité avec le produit, la survenue d'un événement impactant la stérilité des pièces a un impact en termes de sécurité et de qualité pour le patient. La charge d'Équipement divers B représente un type de charge plus critique comparé à d'autres types de charge.

b) Analyse des données de la charge matériel Equipement divers B

Les données du rapport de QP initiale ne sont pas directement exploitables. La charge validée en 2005 a subi d'importantes modifications jusqu'en 2015, tant dans sa composition que dans sa répartition sur les chariots.

Il était toutefois remarquable que les éléments impliqués dans la répartition des points froids lors de la QP étaient les mêmes qu'actuellement.

Les cycles de validation permettent d'étudier les températures et les valeurs stérilisatrices pour la majorité des pièces de la charge Equipement divers B. Les pièces non monitorées sont couvertes par des pièces plus critiques faisant l'objet d'un monitoring.

Les données étudiées sont issues des PVG de 2015, 2020, 2021 et 2022, car la charge demeure inchangée depuis sa validation en 2020. Avant 2020, la charge a été validée en 2015. Les données des cycles des PVG de 2015 sont considérées comme exploitables car la charge a subi des changements mineurs (ajout de flexibles, de filtres...) et que les résultats de 2015 sont similaires aux autres cycles.

Les données sont d'abord résumées sous forme de tableau pour le calcul de statistiques, puis sont présentées sous formes de cartographies visuelles des points froids recensés (voir Annexe 4). Celles-ci font figurer les pièces de la charge impliquées dans la survenue de points froids, le nombre de points froids et leur position.

Les données étudiées sont issues d'un total de 8 cycles de stérilisation et ont permis de comptabiliser un total de 8 points froids (4 cycles par autoclaves).

Un résumé des points froids identifiés durant ces cycles et les pièces concernées est disponible dans le tableau 21.

Tableau 21. Synthèse des pièces de la charge Equipement divers ayant recensé les points froids.

Pièce	Tuyaux de connexion	Tuyau de gros diamètre	Filtres
Localisation	Chariot 2 Niveau 2	Chariot 1 Niveau 2	Chariot 1 Niveau 4
Nombre de points froids sur FED2 ZAC	1	3	0
Nombre de points froids sur FED2 H1	2	1	1

Les résultats montrent que deux types de matériel sont fortement impliqués dans la survenue de points froids. Il s'agit du tuyau de connexion et du tuyau de gros diamètre. Ces deux pièces recensent 7 points froids parmi 8.

Ces pièces présentent un design similaire. Leur forme et dimension en font des éléments critiques à stériliser. En effet, l'évacuation de condensats ou d'air contenu en leur centre est une difficulté. La forme en tube et allongée des flexibles et tuyaux ne présente que deux extrémités ouvertes. Ce design favorise la rétention de l'air résiduel en formant des coudes comme le montre la figure 31.

L'analyse des données montre que la distribution des points froids est corrélée au design des pièces. Ainsi, des paramètres significativement à risque peuvent être isolés et utilisés dans la cotation.

c) Cotation de l'analyse de risques de la charge équipement divers.

Les deux critères intervenant dans la cotation de la gravité sont l'entrée en classe A et le contact indirect avec le produit. Ils ont permis de définir trois niveaux de gravité comme énoncé dans le tableau 22.

Tableau 22. Cotation du critère de gravité – équipement divers.

	Gravité
1	Absence de contact indirect avec le produit. Absence d'entrée sous classe A.
3	Contact indirect avec le produit. La pièce ne rentre pas en classe A. Pièce notamment impliquée dans le puisage de l'EPPI.
5	La pièce rentre en classe A et peut être en contact indirect avec le produit. Pièce notamment impliquée dans le montage du test de filtre.

Afin d'étayer les niveaux du tableau 22, le contact indirect avec le produit concerne les pièces stériles qui sont utilisées dans les tests de filtres et qui sont au final en contact avec les fluides, eux-mêmes en contact avec le produit.

Dans le cas où ces pièces sont contaminées, elles représentent un risque majeur pour la stérilité finale du produit. Ces pièces sont retrouvées lors du remplissage du monte jus (Figure 32) et lors du test de filtres (Figure 33).

L'entrée en classe A se voit attribuer la note de gravité maximale.

En effet, le remplissage du monte jus, via un filtre EPPI en classe B, est moins critique que le test de filtres sous classe A.

Les opérations les plus critiques ont lieux sous classe A et mettent en œuvre directement les filtres équipement. Ainsi, le matériel est exposé à un risque de contamination critique qui est lié à l'environnement et aux intervenants durant ses opérations.

La cotation du critère de probabilité (tableau 23) repose sur les deux sous critères de design (tableau 24) et de matériau des pièces (tableau 25). La probabilité possède trois niveaux selon la somme des notes des deux sous-critères.

Tableau 23. Cotation du critère de probabilité – équipement divers.

	Probabilité
1	Somme des critères de probabilité égale à 2
3	Somme des critères de probabilité égale à 4 ou 6
5	Somme des critères de probabilité égale à 8 ou 10

Tableau 24. Cotation du sous-critère de design de pièce – équipement divers.

	Design de la pièce
1	Design non critique. Design simple dépourvu de contrainte pour l'évacuation de la vapeur, de coudes, d'espace central fermé et ouvert par deux extrémités (Ex pot inox).
3	Eléments de design représentant une contrainte à l'accès de la vapeur. Il s'agit d'un espace central fermé, étroit, ouvert par deux extrémités (type flexible). L'espace est peu accessible par la vapeur (Ex filtre capsule EPPI). Ces pièces sont de plus petites dimensions (longueur < 35cm) et correspondent à un design de gravité moindre comparé au design critique des flexibles et tuyaux.
5	Eléments de design représentant une contrainte à l'accès de la vapeur. Il s'agit d'un espace central fermé, étroit, ouvert par deux extrémités (type tuyau). L'espace est peu accessible par la vapeur. Les pièces sont de forme allongée et de dimensions supérieures (longueur ≥ 35cm : Ex tuyaux de connexion au monte jus) aux pièces classées au niveau de gravité intermédiaire (Ex filtre capsule EPPI).

Les pièces qui constituent la charge de matériel Equipement divers présentent divers matériaux qui sont les suivants :

- Inox 316L (Ex monte jus, tige)
- Aluminium anodisé (Ex tête de MAS)
- Silicone (Ex tuyau)
- PFA lisse (Ex flexible de fond de cuve)
- Plastique (Ex pissettes)
- EPDM (Ex molette de la vanne sur la canne EPPI)
- Papier (Ex paquet 50 feuilles, étiquettes)
- Divers matériaux rentrant dans la composition des filtres : polypropylène, polyéthylène, polyethersulfone, polysulfone, silicone.

L'ensemble des matériaux supportent la stérilisation à l'autoclave sur la plage de températures d'exposition, toutes les pièces sont donc stérilisables. Pour rappel, la fiabilité de la stérilisation de l'inox 316L fait consensus dans l'industrie pharmaceutique.

Tableau 25. Cotation du sous-critère de matériau de la pièce – équipement divers.

	Matériau de la pièce
1	Pièce en inox 316L
3	Pièce majoritairement en inox 316L. Une partie est en un autre matériau, de quantité négligeable ($\leq 10\%$ de la surface totale de la pièce) comparée à la partie en inox 316L.
5	Pièce en un autre matériau que l'inox 316L (silicone, aluminium anodisé, PFA lisse, plastique, EPDM, papier, composants des filtres : polypropylène, polyéthylène, polyethersulfone, polysulfone)

Tableau 26. Cotation du critère de détectabilité – équipement divers.

	Présence de TC en validation
1	Présence d'un TC dans la pièce/au contact de la pièce
3	Un TC est présent dans, ou au contact, de la pièce voisine. Des pièces considérées comme voisines sont adjacentes sur le même niveau et présentent un écart $\leq 50\text{cm}$. Elles ne sont pas considérées comme voisines lorsqu'elles sont en diagonale, espacées de plus de 50cm, ou localisées sur des niveaux différents.
5	Absence de TC sur la pièce ou sur les pièces voisines

Le niveau de risque est défini par la criticité. Celle-ci correspond à un score obtenu par la multiplication des trois facteurs comme vu précédemment (se référer au tableau 19).

Ici les points froids sont retrouvés sur 3 types de matériel différents : tuyaux en silicone de gros diamètre, tuyau de connexion et les filtres.

L'analyse des données de l'analyse de risques montre que pour chaque cycle, la différence entre le F0min et le F0moy sur l'ensemble des matériels est de 2,54%.

Les pièces qui cumulent le moins de chaleur ne présentaient donc pas de réels points froids mais étaient légèrement moins chauffées comparé à l'ensemble du matériel.

La distribution de la chaleur est donc homogène lors de la phase d'homogénéité de la phase de stérilisation.

Les pièces présentant les éléments de design critiques explicités précédemment sont moins aisés à stériliser. Elles sont plus à risque de correspondre aux points froids de la charge. L'analyse de risques conclue à un monitoring adapté de ces pièces avec la présence de BI et/ou TC dans ces derniers. Le plan de positionnement des TC/BI utilisé lors des validations périodiques de la charge Equipement divers B ne nécessite pas de modifications.

8) L'analyse de risques menée sur les bouchons 20mm

La charge maxi actuelle de 36 sacs de bouchons 20mm est amenée à passer à 18 sacs dans un souci de cohérence avec les besoins de production.

Suite à ce changement, le plan de chargement et l'encombrement de la chambre changent. Il est nécessaire de procéder à des essais sur la nouvelle charge avant de réaliser l'analyse de risque. Celle-ci a pour objectif de réaliser des cartographies des valeurs stérilisatrices et des températures moyennes d'exposition de chaque sac en phase d'homogénéité de stérilisation.

Les données seront collectées dans chacun des autoclaves et analysées, afin de déterminer les positions devant être monitorées. Par la suite, elles permettront d'établir le diagramme de positionnement des TCs et des BIs utilisé en Qualification de Performance.

Le déroulement des runs de QO et de QP ne pourra pas être finalisé durant la période d'alternance, cependant il a été possible de préparer en amont les protocoles de QO et de QP qui seront déroulés.

CONCLUSION

L'industrie pharmaceutique s'engage à renforcer la sécurité des médicaments en appliquant une démarche de gestion des risques qualité. C'est une méthode durable, qui se veut à la fois proactive et réactive, tout en favorisant l'amélioration continue.

L'objectif de cette démarche semble être à l'antithèse même de son titre. En effet, cette démarche d'analyse de risques ne serait-elle pas en réalité une analyse des opportunités ? Elle mène *in fine* à l'identification de vulnérabilités. Répondre à ces dernières permet de garantir la qualité et la sécurité du produit, du procédé, ainsi que du patient.

La prédiction et la correction des possibles défaillances, ici la maîtrise du procédé de stérilisation à l'autoclave plus précisément, diminue le risque de produits non-conformes, de réclamations client et de rappel de lots. Tous ces aspects impactent les profits et l'image de l'entreprise.

Cinq analyses de risques ont donc été réalisées dans l'objectif de répondre au besoin d'évaluer et de justifier les pratiques en validation périodique de la stérilisation par autoclave. Elles ont permis de conclure quant à la stratégie de monitoring en place et si besoin d'y apporter des améliorations.

Elles ont été conduites pour chaque types de charges impliquées dans le remplissage des produits stériles de FAREVA AMBOISE, qu'ils fassent l'objet d'une stérilisation terminale ou d'un remplissage aseptique.

Finalement, les analyses menées sur les charges de bouchons 32mm aseptiques, 32mm pour stérilisation terminale et matériel Flacon 1 ont conclu à l'ajout de TCs et BIs afin d'améliorer les pratiques.

D'un point de vue personnel, je me suis beaucoup enrichi durant cette année d'alternance chez FAREVA AMBOISE. Au cours des périodes en entreprise, j'ai pu réaliser cinq analyses de risques et des missions diverses et variées. Celles-ci m'ont permis de découvrir des équipements, des process, de travailler sur des formes injectables et sèches, ainsi que de contacter des clients et des fournisseurs.

De plus, j'ai rencontré et collaboré avec divers professionnels. Cela m'a permis d'accroître mes connaissances au sein de l'industrie pharmaceutique. Enfin, j'ai développé mes compétences techniques, organisationnelles et relationnelles à travers le pilotage de mes missions.

BIBLIOGRAPHIE

1. HYGIENES. (1996). *Fiches de stérilisation*
https://www.sf2s-sterilisation.fr/wp-content/uploads/2016/08/fichesterilisation-hygiene_2003-1-2.pdf
2. Conseil régional des Pays de la Loire de l'Ordre des médecins. (s. d.). *Désinfection et stérilisation du matériel médical*
<https://pays-de-la-loire.ordre.medecin.fr/content/desinfection-sterilisation-du-materiel-medical#:~:text=La%20d%C3%A9sinfection%20d%C3%A9truit%20tous%20les,transmettre%20un%20micro%2Dorganisme%20pathog%C3%A8ne.&text=La%20st%C3%A9rilisation%2C%20en%20revanche%2C%20c,organismes%2C%20y%20compris%20les%20spores>
3. Association Française de NORmalisation. (2009). *NF CEN ISO/TS 17665-2*
<https://www.sf2s-sterilisation.fr/wp-content/uploads/2016/08/these-nicolas-loisel.pdf>
4. STERIGENE. (2020, 25 novembre). *STERIGENE : Table de Regnault – Corrélation pression/température.*
<https://sterigene.com/expertises-normes-et-referentiels/infos-techniques/table-de-regnault-correlation-pression-temperature-vapeur-saturee/>
5. Larousse, É. (s. d.). *Denis Papin – LAROUSSE*
https://www.larousse.fr/encyclopedie/personnage/Denis_Papin/136994
6. Expo Permanente. (s. d.). <https://www.usinenouvelle.com/expo/guides-d-achat/l-autoclave-563#:~:text=C'est%20vers%201670%20que,effet%20de%20la%20pression%20int%C3%A9rieure.>
7. STERIGENE. (s. d.). *Autoclave à vapeur saturée FOF*
<https://sterigene.com/wp-content/uploads/2020/02/EQUIPEMENTS-PROCESS-FOF-FEDEGARI.pdf>
8. Admin. (2019, 25 octobre). *Cycle de la vapeur de stérilisation - Energie Plus Le Site.*
<https://energieplus-lesite.be/theories/sterilisation11/cycle-de-la-vapeur-de-sterilisation/>
9. Climamaison. (s. d.). *Condensats : définition*
<https://www.climamaison.com/lexique/condensats.htm>

10. AXITHERM. (2015). *Le point froid d'un autoclave*
<https://axitherm.com/fr/le-point-froid-dun-autoclave/>
11. AXITHERM. (2023). *Appertisation et stérilisation, jargon, vocabulaire pasteurisation.*
<https://axitherm.com/fr/appertisation-sterilisation-point-froid/#:~:text=La%20Valeur%20St%C3%A9rilisatrice%2C%20couramment%20appel%C3%A9e,%C3%A0%20121%2C1%C2%B0C.>
12. EMA. (2022). *Bonnes Pratiques de Fabrication - Annexe 15 : Qualification et Validation*
<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/01/20230201-guide-bpf-2022.pdf>
13. ISO 51. (2014). *Aspects liés à la sécurité – Principes directeurs pour les inclure dans les normes*
<https://cdn.standards.iteh.ai/samples/53940/3cfec42f09004324904cf85f43d2f7e5/IS-IEC-Guide-51-2014.pdf>
14. ISO 9001. (2008). *Systèmes de management de la qualité – Exigences*
<https://cdn.standards.iteh.ai/samples/46486/a712d139d9744007a2771517efcbf88a/ISO-9001-2008.pdf>
15. ISO 9000. (2005). *Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire*
https://elearn.univ-tlemcen.dz/pluginfile.php/119329/mod_resource/content/1/ISO-9000-2005.pdf
16. Gardette. (2010). *Principes d'une démarche d'assurance qualité, évaluation des pratiques professionnelles*
<https://apprendre.auf.org/wp-content/opera/13-BF-References-et-biblio-RPT-2014/Principes%20d%E2%80%99une%20d%C3%A9marche%20d%E2%80%99assurance%20qualit%C3%A9,%20%C3%A9valuation%20des%20pratiques%20professionnelles.pdf>
17. ISO 9001. (2008). *Systèmes de management de la qualité – Exigences*
<https://cdn.standards.iteh.ai/samples/46486/a712d139d9744007a2771517efcbf88a/ISO-9001-2008.pdf>
18. EMA. (2022). *Bonnes Pratiques de Fabrication - Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique*
<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/01/20230201-guide-bpf-2022.pdf>

19. MVUILLEU. (2021). *Précision des mesures de température par thermocouple*.
<http://www.yoctopuce.com/FR/article/precision-des-mesures-de-temperature-par-thermocouple>
20. LIVES INTERNATIONAL. (s. d.). *Logiciel pour l'industrie pharmaceutique XpertLog®*
<https://www.medicalexpo.fr/prod/lives-international/product-4577754-1075354.html>.

ANNEXES

Annexe 1 – Application de la cotation pour chaque position de paniers de capes 32mm.

Annexe 2 – Calcul de surface du critère de probabilité – charge matériel Flacon 1.

Annexe 3 – Application de la cotation pour chaque pièce du matériel Flacon 1.

Annexe 4 – Cartographies visuelles des points froids recensés en charge d'Équipement divers B.

Annexe 5 – Application de la cotation pour chaque pièce du matériel Équipement divers.

Annexe 1 – Application de la cotation pour chaque position de paniers de capes 32mm.

FED 2 ZAC							
N° positions	Justification G	G : La position a présenté des points froids	Justification de P	P : Variabilité de la position	Justification de D	D : Présence de TC en validation	G*P*D
1	La position n'a pas recensé de point froid	1	≥ 0% : La variabilité de la position est considérée comme négligeable devant l'homogénéité de distribution de la chaleur. La variabilité de la position n'est donc pas critique.	1	TC présent sur la position	1	1
2	La position n'a pas recensé de point froid	1	< 0% et ≥ -10% : La variabilité de la position peut ne pas être considérée comme significative devant l'homogénéité de la répartition de la chaleur.	3	TC présent sur une position voisine	3	9
3	La position n'a pas recensé de point froid	1	< 0% et ≥ -10% : La variabilité de la position peut ne pas être considérée comme significative	3	TC présent sur une position voisine	3	9
4	La position n'a pas recensé de point froid	1	≥ 0 : La variabilité de la position est considérée comme négligeable devant l'homogénéité de distribution de la chaleur. La variabilité de la position n'est donc pas critique.	1	TC présent sur une position voisine	3	3
5	La position a recensé un ou des point(s) froid(s)	5	< 0% et ≥ -10% : La variabilité de la position peut ne pas être considérée	3	TC présent sur une position voisine	3	45

6	La position n'a pas recensé de point froid	1	≥ 0 : La variabilité de la position est considérée comme négligeable devant	1	TC présent sur la position	1	1
7	La position n'a pas recensé de point froid	1	≥ 0 : La variabilité de la position est considérée comme négligeable devant	1	TC présent sur une position voisine	3	3
8	La position a recensé un ou des point(s) froid(s)	5	≥ 0 : La variabilité de la position est considérée comme négligeable devant	1	TC présent sur la position	1	5
9	La position n'a pas recensé de point froid	1	$< 0\%$ et $\geq -10\%$: La variabilité de la position peut ne pas être considérée	3	TC présent sur une position voisine	3	9
10	La position n'a pas recensé de point froid	1	≥ 0 : La variabilité de la position est considérée comme négligeable devant	1	TC présent sur une position voisine	3	3
11	La position n'a pas recensé de point froid	1	≥ 0 : La variabilité de la position est considérée comme négligeable devant	1	TC présent sur la position	1	1
12	La position n'a pas recensé de point froid	1	≥ 0 : La variabilité de la position est considérée comme négligeable devant	1	TC présent sur une position voisine	3	3
13	La position a recensé un ou des point(s) froid(s)	5	≥ 0 : La variabilité de la position est considérée comme négligeable devant	1	TC présent sur la position	1	5
14	La position n'a pas recensé de point froid	1	≥ 0 : La variabilité de la position est considérée comme négligeable devant	1	TC présent sur une position voisine	3	3
15	La position n'a pas recensé de point froid	1	$< 0\%$ et $\geq -10\%$: La variabilité de la position peut ne pas être considérée	3	TC présent sur une position voisine	3	9
16	La position n'a pas recensé de point froid	1	$< 0\%$ et $\geq -10\%$: La variabilité de la position peut ne pas être considérée	3	TC présent sur la position	1	3

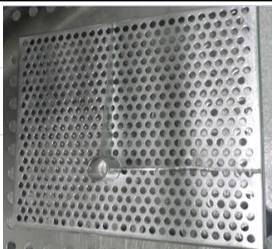
17	La position n'a pas recensé de point froid	1	≥0 : La variabilité de la position est considérée comme négligeable devant	1	TC présent sur une position voisine	3	3
18	La position n'a pas recensé de point froid	1	≥0 : La variabilité de la position est considérée comme négligeable devant	1	TC présent sur la position	1	1
19	La position n'a pas recensé de point froid	1	≥0 : La variabilité de la position est considérée comme négligeable devant	1	TC présent sur la position	1	1
20	La position n'a pas recensé de point froid	1	≥0 : La variabilité de la position est considérée comme négligeable devant	1	TC présent sur une position voisine	3	3
21	La position n'a pas recensé de point froid	1	< 0% et 2-10% : La variabilité de la position peut ne pas être considérée	3	TC présent sur la position	1	3
22	La position n'a pas recensé de point froid	1	< 0% et 2-10% : La variabilité de la position peut ne pas être considérée	3	TC présent sur une position voisine	3	9
23	La position a recensé un ou des point(s) froid(s)	5	< 0% et 2-10% : La variabilité de la position peut ne pas être considérée	3	TC présent sur une position voisine	3	45
24	La position n'a pas recensé de point froid	1	< 0% et 2-10% : La variabilité de la position peut ne pas être considérée	3	Pas de TC présent sur la position ou sur une position voisine	5	15
25	La position n'a pas recensé de point froid	1	< 0% et 2-10% : La variabilité de la position peut ne pas être considérée	3	TC présent sur une position voisine	3	9
26	La position n'a pas recensé de point froid	1	≥0 : La variabilité de la position est considérée comme négligeable devant	1	TC présent sur la position	1	1

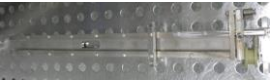
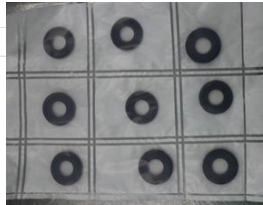
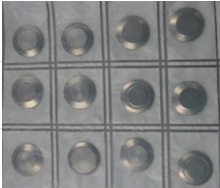
27	La position a recensé un ou des point(s) froid(s)	5	< 0% et 2-10% : La variabilité de la position peut ne pas être considérée	3	TC présent sur la position	1	15
28	La position a recensé un ou des point(s) froid(s)	5	< 0% et 2-10% : La variabilité de la position peut ne pas être considérée	3	TC présent sur une position voisine	3	45
29	La position n'a pas recensé de point froid	1	< 0% et 2-10% : La variabilité de la position peut ne pas être considérée	3	Pas de TC présent sur la position ou sur une position voisine	5	15
30	La position a recensé un ou des point(s) froid(s)	5	< 0% et 2-10% : La variabilité de la position peut ne pas être considérée	3	TC présent sur une position voisine	3	45
31	La position a recensé un ou des point(s) froid(s)	5	< 0% et 2-10% : La variabilité de la position peut ne pas être considérée	3	TC présent sur une position voisine	3	45
32	La position a recensé un ou des point(s) froid(s)	5	< 0% et 2-10% : La variabilité de la position peut ne pas être considérée	3	TC présent sur la position	1	15

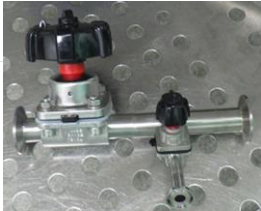
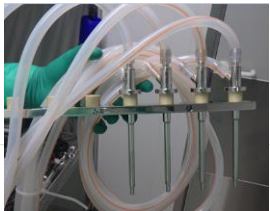
Annexe 2 – Calcul de surface du critère de probabilité – charge matériel Flacon 1.

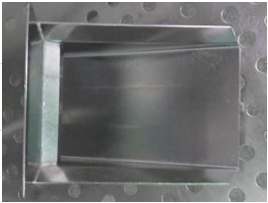
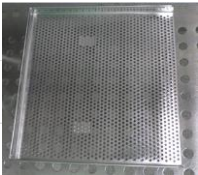
Goulotte de descente bouchons				
L=63cm				
l=7cm				
Aire de la surface :	441	cm2		
210x2 surfaces	882	cm2		
Partie en relief de la rampe : environ 20% de la face	88,2	cm2		
882+88,2	970,2	cm2		
Partie en PEEK < 10cm2	(10/970,2)*100	1%		
Purge 				
L=7cm	Aire d'un cylindre : $2\pi r \cdot h$	$2 \cdot 3,14 \cdot 0,5 \cdot 7$	22	cm2
l=1cm		*1,5 pour prendre en compte la surface interne	38,5	cm2
		Présence de nombreux reliefs : 35% supplémentaire de la surface	6,6	cm2
		38,5+6,6	45,1	cm2
		Extrémité recouverte de PTFE représentant un peu moins de 4cm2	(4/45,1)*100	8,87%

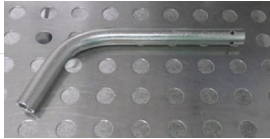
Annexe 3 – Application de la cotation pour chaque pièce du matériel Flacon 1.

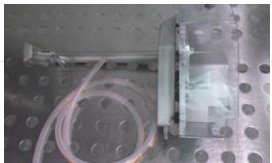
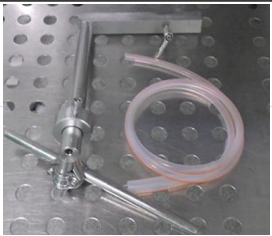
Application de la cotation												
Pièce	Photo pièce	Justification de G	G : Contact produit	Design	Matériau	Justification de P	P : Design et matériau de la pièce	Justification de D	D : Présence de TC validation	G*P*D	D : Ajout de TC/BI sur la pièce critique	G*P*D
1 bol à bouchons 1-1		La pièce est en contact direct avec les bouchons qui sont en contact direct avec le produit.	5	1	1	Absence de design critique. Pièce en inox 316L.	1	TC présent sur/dans la pièce en validation	1	5	1	5
2 pots inox 1-1		Absence de contact direct avec le produit.	1	1	1	Absence de design critique. Pièce en inox 316L.	1	Un TC est présent dans, ou au contact, de la pièce voisine.	3	3	3	3
1 tuyau de rechange 1-1		Contact direct avec le produit.	5	5	5	Design critique allongé formant des coudes. Pièce en silicone.	5	TC présent sur/dans la pièce en validation	1	25	1	25
1 plateau de montage des pompes sous flux 1-2		Absence de contact direct avec le produit.	1	1	1	Absence d'éléments de design critiques. Pièce en inox 316L.	1	Un TC est présent dans, ou au contact, de la pièce voisine.	3	3	3	3

1 goulotte de descente bol à bouchons + prise 1-2		La pièce est en contact direct avec les bouchons qui sont en contact direct avec le produit.	5	1	3	Absence d'éléments de design critiques. La pièce est majoritairement en inox 316L mais une partie inférieure à 10% de la surface totale est en PEEK.	3	Un TC est présent dans, ou au contact, de la pièce voisine.	3	45	3	25
Joints 1-2		La pièce est en contact direct avec le produit.	5	1	5	Absence d'éléments de design critiques mais les joints Viton® sont en élastomère.	3	Absence de TC sur la pièce ou sur les pièces voisines Les joints et les plaques = meme dimension, meme position, meme sache, très peu d'écart entre (10cm). Joints = couverts par les plaques	1	15	1	15
Plaques 1-2		La pièce est en contact direct avec le produit.	5	1	1	Absence d'éléments de design critiques. Pièce en inox 316L.	1	TC présent sur/dans la pièce en validation	1	5	1	5
Colliers 1-2		Absence de contact direct avec le produit.	1	1	1	Absence d'éléments de design critiques. Pièce en inox 316L.	1	Un TC est présent dans, ou au contact, de la pièce voisine.	3	3	3	3
6 pompes démontées 1-3		Elles sont en contact direct avec le produit.	5	3	1	Présence d'un design de criticité intermédiaire (espace central et étroit, de dimensions inférieures, et correspondent à un design de gravité moindre comparé au design des flexibles et tuyaux). Pièce en inox 316L.	3	4 TCs présents sur/dans les pompes en validation	1	15	1	15
Aig Supp : 2 aiguilles dédiées diam.5mm avec 1 tuyau long 1.15m connectée produit 1-4		Elles sont en contact direct avec le produit.	5	5	5	Présence de tuyaux en silicone (design critique et matériau autre que inox 316L).	5	Absence de TC sur la pièce ou sur les pièces voisines Aig couvertes par aig produit 2-4 (meme niveau sur le chariot voisin)	1	25	1	25

Aig supp : 2 aiguilles dédiées diam. int 5mm avec 2 tuyaux long. 0.6m et 1.15m azote 1-4		Elles sont en contact direct avec le produit.	5	5	5	Présence de tuyaux en silicone (design critique et matériau autre que inox 316L).	5	Absence de TC sur la pièce ou sur les pièces voisines	1	25	1	25
								Aig couvertes par aig produit 2-4 (même niveau sur le chariot voisin)				
1 flexible de fond de cuve 1-4		Contact direct avec le produit.	5	5	5	Design critique des tuyaux et flexibles. Pièce en PFA lisse.	5	TC présent sur/dans la pièce en validation	1	25	1	25
1 vanne trois voies 1-4		Elle est en contact direct avec le produit.	5	3	5	Design de criticité intermédiaire comparé aux tuyaux et flexibles. Pièce présentant des parties en EPDM et PTFE supérieures à 10% de la surface totale de la pièce.	5	Absence de TC sur la pièce ou sur les pièces voisines Couvert par 1TC dans le flexible de fond de cuve = worst case + 1TC en ambiance de la vanne 3 voies	1	25	1	25
4 pinces (2 à bouchons et 2 à flacons) 1-4		Les pinces sont en contact direct avec les bouchons qui sont en contact direct avec le produit.	5	1	1	Design non critique et en inox 316L.	1	Un TC est présent dans, ou au contact, de la pièce voisine.	3	15	3	15
4 paires de ciseaux 1-4		Absence de contact direct avec le produit.	1	1	1	Design non critique et en inox 316L.	1	Un TC est présent dans, ou au contact, de la pièce voisine.	3	3	3	3
Aig azote et produit : aig dédiées diam 5mm + 4 tuyaux longueur 0,6m + 4 tuyaux longueur 1.15m connectées au porte-aiguille 2-4		La pièce est en contact direct avec le produit.	5	5	5	Présence de tuyaux en silicone (design critique et matériau autre que inox 316L).	5	TC présent sur/dans la pièce en validation	1	25	1	25

1 pièce de connexion (pis) + 4 tuyaux moyens de 0.55m connectés au pis 2-4		Elle est en contact direct avec le produit.	5	5	5	Tuyaux en silicone (design critique et matériau autre que inox 316L).	5	TC présent sur/dans la pièce en validation	1	25	1	25
Carter 750mm sur trépied 2-1 à 2-4		Le carter est en contact direct avec les filtres qui sont en contact avec le produit.	5	5	5	Design de criticité intermédiaire comparé aux tuyaux et flexibles. Pièce en inox 316L.	5	TC présent sur/dans la pièce en validation	1	25	1	25
1 pelle 2-1		En contact direct avec les bouchons qui sont en contact direct avec le produit.	5	1	1	Absence d'éléments de design critiques. Pièce en inox 316L.	1	Un TC est présent dans, ou au contact, de la pièce voisine.	3	15	3	15
1 plateau 350/350 2-1		Contact direct avec les sacs de bouchons qui sont en contact direct avec le produit.	5	1	1	Absence d'éléments de design critiques. Pièce en inox 316L.	1	TC présent sur/dans la pièce en validation	1	5	1	5
1 kit dépannage boucheuse, sertisseuse (kit RBS) 2-2	Le kit se compose d'un panier de 15x10cm. Il comprend 6 pièces de dépannage : - 1 prise bouchons - 1 doigt de maintien + 1 ressort de maintien qui est associé au doigt de maintien - 1 languette - 1 roulette fixée à côté du doigt de maintien (se fixe sur la descente bouchon) - 1 vis de fixation pour bras bouchons	Absence de contact direct avec le produit.	5	1	3	Absence d'éléments de design critiques. Pièces majoritairement en inox 316L. Seul le doigt de maintien n'est pas en inox (surface inférieure à 10% de la surface totale des pièces et de leur panier associé).	3	Absence de TC sur la pièce ou sur les pièces voisines	5	75	1	15

3 kits outillages en 3 poches 2-2		Absence de contact direct avec le produit.	1	1	1	Absence d'éléments de design critiques. Pièce en inox 316L.	1	Absence de TC sur la pièce ou sur les pièces voisines	5	5	3	5
1 trémie 2-2		Contact direct avec les bouchons qui sont en contact direct avec le produit.	5	1	1	Absence d'éléments de design critiques. Pièce en inox 316L.	1	TC présent en validation	1	5	1	5
1 nourrice azote 2-2		Absence de contact direct avec le produit.	3	3	1	Design de criticité intermédiaire comparé aux tuyaux et flexibles. Pièce en inox 316L.	3	Un TC est présent dans, ou au contact, de la pièce voisine.	3	27	3	27
1 canne d'arrivée produit 2-3		Contact direct avec le produit.	5	3	1	Design facilitant la rétention de poches d'air/condensats : pièces étroites, composée d'une partie centrale, de forme allongée, forme des coudes, mais de dimension inférieure aux pièces classées au niveau de gravité maximale (tuyaux et flexibles).	3	TC présent sur/dans la pièce en validation	1	15	1	15

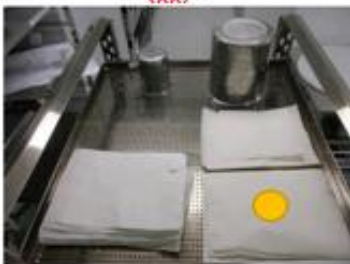
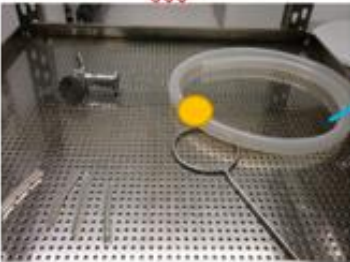
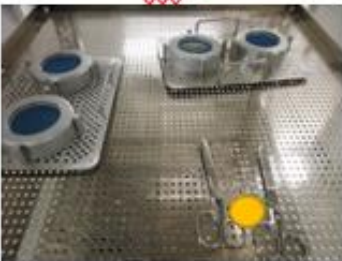
1 porte aiguille de rechange 2-3		Absence de contact direct avec le produit.	1	1	5	Design non critique. Présence de PEEK en quantité supérieure à 10% de la surface totale de la pièce.	3	Absence de TC sur la pièce ou sur les pièces voisines	5	15	3	15
Tuyaux de 1,5m + cloches à azote + embout 2-3		Contact direct avec le produit.	5	5	5	Présence de tuyaux en silicone (design critique et matériau autre que inox 316L en proportion supérieure à 10% de la surface totale de la pièce).	5	(1 tuyaux de 1,5m + cloches à azote + embout) x2 : 1 TC au milieu d'un tuyau	1	25	1	25
1 tuyau de 1.50m + 1 tuyau de 10cm + 1 aiguille de soufflage azote (grosse aiguille) 2-3		Contact direct avec le produit.	5	5	5	Présence de tuyaux en silicone (design critique et matériau autre que inox 316L).	5	1 TC présent au milieu de l'aiguille de soufflage en validation	1	25	1	25
2 flexibles de filtration 2-4		Contact direct avec le produit.	5	5	5	Design de criticité maximale. Pièce en PFA lisse.	5	TC présent sur/dans la pièce en validation	1	25	1	25
4 purges de carters filtres + 4 tuyaux silicone de purge 2-4		Contact direct avec le produit mais hors flux produit.	5	5	5	Le design de la purge est critique. Une de ses extrémités est recouverte de PTFE. Présence de tuyaux en silicone. Comme visible sur la photo, le matériau majoritaire est le silicone.	5	Absence de TC sur la pièce ou sur les pièces voisines Couvert par la présence de 5 TCS sur le niv 4 du char 2 + 1TC externe proche des purges (10/15cm)	1	25	1	25

Annexe 4 – Cartographies visuelles des points froids recensés en charge d'Équipement divers B.

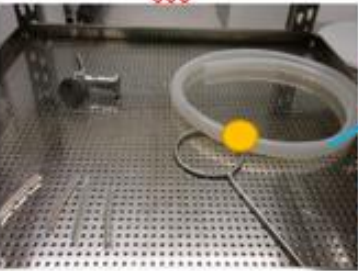
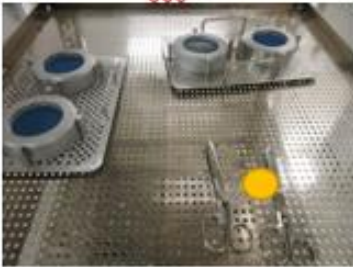
Cartographie des points froids recensés sur FED 2 ZAC - charge d'Équipement divers B.

● TC présent en validation

1 Présence de point(s) froid(s)

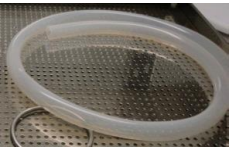
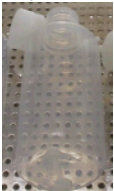
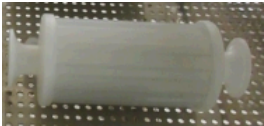
Chariot 1	Chariot 2
Niv 5 	Niv 5 
Niv 4  3 Tuyau silicone gros diamètre	Niv 4  1 Tuyau de connexion
Niv 3 	Niv 3 
Niv 2 	Niv 2 
Niv 1 	Niv 1 

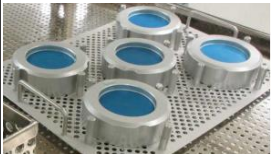
Cartographie des points froids recensés sur FED 2 H1 - charge d'Equipement divers B.

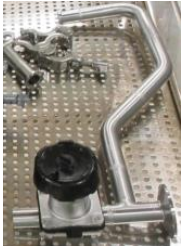
Chariot 1	Chariot 2
Niv 5 	Niv 5 
Niv 4  1 Tuyau silicone gros diamètre	Niv 4  2 Tuyau de connexion
Niv 3 	Niv 3 
Niv 2  1 Filtres	Niv 2 
Niv 1 	Niv 1 

Annexe 5 – Application de la cotation pour chaque pièce du matériel Equipement divers.

Application de la cotation									
Pièce	Justification de G	G : Contact produit	Design	Matériau	Justification de P	P : Design et matériau de la pièce	Justification de D	D : Présence de TC validation	G*P*D
paquet de 50 feuilles et étiquettes contrôle environnement	Absence de contact indirect avec le produit. Elle sont très rarement utilisées en classe A	5	1	5	Pièce au design non critique mais en un autre matériau que l'inox 316L	3	Présence de TC	1	15
2 pots 	Absence de contact indirect avec le produit, ils ne rentrent pas en classe A.	1	1	1	Pièce au design non critique et en inox 316L	1	Absence de TC	5	5
4 petits tuyaux de purges de carter 	Les petits tuyaux sont utilisés en classe A.	5	5	5	Le design des tuyaux est le plus critique. Ils sont dans un autre matériau que l'inox 316L.	5	Monitoring des petits tuyaux de purge couvert par la présence de TC dans les tuyaux de connexion au monte jus (design similaire et de plus grande dimension).	1	25
1 tige inox pour sédimentation hotte 	Sans gravité car absence d'entrée en classe A et de contact indirect produit.	1	1	1	Pièce au design non critique et en inox 316L	1	Absence de TC	5	5

1 tuyau silicone gros diamètre de 1,5m 	Tuyau utilisé pour puiser l'EPPI en salle 517. Ne rentre pas en classe A.	3	5	5	Le design des flexible/tuyau est le plus critique. Ils sont dans un autre matériau que l'inox 316L.	5	Présence de TC	1	15
1 robinet de purge 	Matériel dédié aux remplissage des ampoules. Sans gravité car absence d'entrée en classe A et de contact indirect avec le produit.	1	3	1	Pièce au design non critique et en inox 316L	3	Absence de TC	5	15
5 pissettes 	Sans gravité car absence d'entrée en classe A et de contact indirect avec le produit.	1	1	5	Pièce au design non critique mais en un autre matériau que l'inox 316L	3	Présence de TC	1	3
6 éprouvettes 	Sans gravité car absence d'entrée en classe A et de contact indirect avec le produit.	1	1	5	Pièce au design non critique mais en un autre matériau que l'inox 316L	3	Monitoring des éprouvettes couvert par la présence de TC dans les pissettes (design similaire) présentes sur le même étage	1	3
16 filtres 	Les filtres équipement sont testés en classe A et sont en contact indirect avec le produit.	5	3	5	Pièce dont le design présente un niveau de criticité intermédiaire. Présence de d'autres matériaux que l'inox 316L.	5	Présence de TC	1	25

manchettes UMF + flexibles 	Sans gravité car absence d'entrée en classe A et de contact indirect avec le produit.	1	5	5	Pièce au niveau dont le design présente un niveau de criticité maximal et en un autre matériau que l'inox 316L	5	Monitoring des flexibles air comprimé couvert par la présence de TC dans le tuyau silicone de gros diamètre (design similaire)	1	5
3 tuyaux de connexion au monte jus 	Les tuyaux de connexion sont utilisés dans le test de filtre réalisés en classe A. Ils sont en contact indirect avec le produit.	5	5	5	Pièce au niveau dont le design présente un niveau de criticité maximal et en un autre matériau que l'inox 316L	5	Présence de TC	1	25
2 boîtes d'outils (maxi 10 par boîte) 	Certains outils sont utilisés en classe A	5	1	3	Pièce au design non critique et en inox 316L. Une surface inférieure à 10% de la surface totale des outils et de leur panier est en un autre matériau que l'inox 316L.	3	Monitoring des boîtes à outils couvert par la présence de TC dans l'autre panier présent sur le chariot 2, niveau 3 (design similaire, en inox)	1	15
1 support avec 5 tête de MAS 	Elles sont utilisées en classe A	5	1	5	Pièce au design non critique et en aluminium anodisé	3	Présence de TC	1	15
1 panier : vanne papillon, colliers, clamps, embouts de tuyaux, connecteur de purge) 	Elles sont utilisées en classe A	5	3	1	Pièce au design de criticité modérée, notamment pour la vanne papillon. Les pièces sont en inox 316L	3	Présence de TC	1	15

2 paires de ciseaux 	Sans gravité car absence d'entrée en classe A et de contact indirect avec le produit.	1	1	1	Pièce au design non critique et en inox 316L	1	Présence de TC	1	1
1 monte jus 	Contact indirect avec le produit en classe A	5	5	1	Le monte jus présente un design au niveau de criticité majeur. Il est en inox 316L	3	Présence de TC	1	15
1 couvercle de monte jus 	Contact indirect avec le produit en classe A	5	1	1	Pièce au design non critique et en inox 316L	1	Absence de TC	5	25
1 canne EPPI (avec clamp, joint, embout) 	Canne utilisée pour puiser l'EPPI en salle 517. Ne rentre pas en classe A.	3	5	3	Le design de la canne EPPI est proche de celui des flexible/tuyau, son design est donc critique. La canne EPPI est en inox 316L.	5	Présence de TC	1	15
1 filtre capsule EPPI 0,22µm 	Filtre utilisé pour puiser l'EPPI en salle 517. Ne rentre pas en classe A.	3	3	5	Pièce dont le design présente un niveau de criticité intermédiaire et en un autre matériau que l'inox 316L	5	Monitoring du filtre couvert par la présence d'un TC dans l'un des 16 autres filtres	1	15

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) ROULLIER Clément

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21601703

N° Thèse : 6

Nom et Prénom : ROULLIER Clément

Sujet : MAITRISE DE LA STERILISATION PAR L'AUTOCLAVE ET ANALYSE DE
RISQUES AU SEIN DU SERVICE ASSURANCE QUALITE DE FAREVA AMBOISE

Tours, le : 14/02/24

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

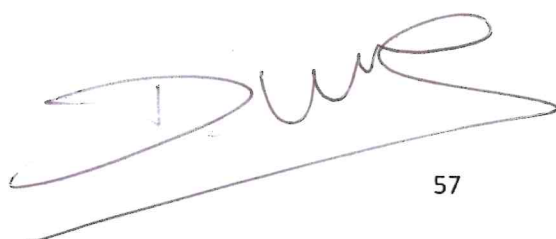
Mélanie Bouvin-Pley



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



ROULLIER CLEMENT

N°6

TITRE DE LA THESE

MAÎTRISE DE LA STÉRILISATION PAR L'AUTOCLAVE ET ANALYSE DE RISQUES AU SEIN DU SERVICE ASSURANCE QUALITÉ DE FAREVA AMBOISE

RESUME DE LA THESE

Le site de FAREVA AMBOISE dispose de deux autoclaves afin de stériliser le matériel ou les articles de conditionnement permettant le remplissage et le conditionnement des produits injectables.

Dans le cadre de l'évolution de l'Annexe 1 des Good Manufacturing Practice (GMP) traitant des procédés aseptiques, il est nécessaire d'évaluer et de justifier les pratiques en validation périodique. Une analyse de risque est menée pour chaque type de charge stérilisé dans ces autoclaves. Il a donc été nécessaire de réaliser des études pour le matériel des lignes de remplissage, ainsi que pour les articles de conditionnement. Les analyses de risques ont été conduites selon une méthodologie commune. Dans un premier temps, les données des cycles de validation périodique, de qualification de performance initiale et parfois des essais été analysées. Par la suite, l'AMDEC était mise en œuvre comme outil d'analyse de risques. Celui-ci a permis d'évaluer quantitativement les risques pour chaque position ou pour chaque pièce, permettant ainsi de statuer sur le besoin ou non d'optimiser la stratégie de monitoring utilisée en validation périodique.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Stérilisation, Autoclave, Analyse de risques, Validation

JURY

PRÉSIDENT :

Mme Laurence DOUZIECH, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Tours

MEMBRES :

Mme Mélanie BOUVIN-PLEY, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Tours

M. Maxime TRISTANT, Pharmacien Assurance Qualité Opérationnelle, FAREVA Amboise

M. Rodolph CHARTIER, Responsable contrôle environnement et maîtrise de la stérilité, FAREVA Amboise

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Université de Tours, UFR Pharmacie, le 05/02/2024