

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N° 02

THÈSE D'EXERCICE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

« Installation et Qualification d'un laveur-désinfecteur
et mise en place d'une stratégie de Validation de
Nettoyage au sein d'un laboratoire de Contrôle
Qualité »

Par M^{me} Amélie PLOYET

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/01/2025

JURY

Directeurs : Dr Katel HERVE-AUBERT ; Dr Judickaël SIMON

Membres : Igor CHOURPA (Président de jury, Professeur (Département Nanomédicaments et Nanosondes, UPR 4301 CBM CNRS à l'UFR de Pharmacie de Tours)) ;

Genoveffa DI BLASI (Membre du jury, CEO of Eloa pharma, Docteure en pharmacie) ;

Katel HERVE-AUBERT (Directrice universitaire, Enseignant-chercheur (Département Nanomédicaments et Nanosondes, UPR 4301 CBM CNRS à l'UFR de Pharmacie de Tours), Docteure en pharmacie et directrice universitaire de thèse) ;

Judickaël SIMON (Directeur industriel, Responsable du laboratoire de Contrôle Qualité physico-chimie chez DELPHARM, Docteur en pharmacie thésé à l'université de Tours).

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 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-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
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
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN
THIBAUT

Francis
Gilles

MICROBIOLOGIE
IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY
BESSON
BIRER-WILLIAMS
BONNIER (disponibilité)
BORDY
BOUVIN-PLY
BREDELOUX
DAVID
DEBIERRE-GROCKIEGO
DELAYE
DENEVAULT
DOUZIECH-EYROLLES
DUMAS
GERMON
GLEVAREC
HERVE-AUBERT
JUSTE
LAJOIE
LANOUE
MARC
MAVEL
OUDIN
POUPET
PASQUALIN
PRIE
SAHLI
SIEROCKI
SOUCE
VERCOUILLIE
VERGER
VERGOTE
VIERRON
ZHANG

Nicolas
Pierre
Caroline
Franck
Romain
Mélanie
Pierre
Stéphanie
Françoise
Pierre-Olivier
Caroline
Laurence
Jean-François
Stéphanie
Gaëlle
Katel
Matthieu
Laurie
Arnaud
Jillian
Sylvie
Audrey
Cyril
Côme
Gildas
Ramla
Pierre
Martin
Johnny
Alexis
Jackie
Emilie
Bei-Li

BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
PHYSIOLOGIE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
CHIMIE ANALYTIQUE
PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
MICROBIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
PHARMACIE GALENIQUE
PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHIMIE THERAPEUTIQUE
AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
CHIMIE ANALYTIQUE
PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
IMMUNOLOGIE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
CHIMIE THERAPEUTIQUE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PHARMACOLOGIE
CHIMIE ORGANIQUE
PHARMACOGNOSIE
CHIMIE ORGANIQUE
CHIMIE ANALYTIQUE
BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
PHARMACIE GALENIQUE
AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD
FOUCAULT

Laura
Amélie

PHARMACIE CLINIQUE
HEMATOLOGIE

MARLET
POUPIN
VEYRAT DUREBEX

Julien
Pierre
Charlotte

MICROBIOLOGIE
SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD
DOUEZ
TULOUP

Pierre
Emmanuel
Vianney

IMMUNOLOGIE
PHARMACIE GALENIQUE
PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER

Soledad

ANGLAIS

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD
MEVELEC
MOIRE

Mathieu
Marie-Noëlle
Nathalie

INRAE
INRAE
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 : 24/01/2025

L'étudiant

Amélie Ployet

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

Remerciements

Cette thèse est le fruit de plusieurs mois de travail, de persévérance et de réflexion mais également suite à plusieurs années d'enseignements et d'expériences terrains. Elle a pu voir le jour grâce au soutien de nombreuses personnes auxquelles je voudrais exprimer toute ma reconnaissance.

J'aimerais commencer par remercier mes directeurs de thèse pour avoir accepté de l'encadrer, pour votre disponibilité et vos précieux conseils. Katel, merci de m'avoir fait confiance malgré les cours délaissés et Judickaël, pour l'ensemble du travail que nous avons pu réaliser lors de mon alternance avec toi, jusqu'à la rédaction de cette thèse.

A Igor et Katel, merci pour toutes ces années d'enseignement qui m'ont permis de trouver ma voie au sein de l'industrie pharmaceutique, et du contrôle qualité.

Merci à Genoveffa DI BLASI, qui m'a encadrée (sauvée) lors de mon stage de 5^{ème} année chez Phytéo Monts, et qui m'accompagne et me soutient depuis. Félicitations encore pour Eloa pharma.

Je tiens également à remercier toutes les personnes que j'ai pu rencontrer à Delpharm, à toutes celles et ceux qui ont su me venir en aide et me conseiller. Fabien pour ton aide/ tes précieux conseils, et Ayoub pour les moments un peu moins sérieux.

Je remercie du fond du cœur mes parents et ma famille, mes amies pour votre soutien sans faille. Et surtout, merci à ceux que j'ai déjà beaucoup remerciés, Elia, Morgane, Nicolas pour votre force, vos sourires, votre présence.

Enfin, merci à tous ceux qui ont compris et accepté mes absences, lors de la rédaction de ce manuscrit. J'ai hâte de vous retrouver.

Table des matières

Remerciements.....	6
Table des matières.....	7
Table des Figures :	9
Table des Tableaux :	10
Glossaire :	11
Abréviations.....	11
Définitions	12
Références	15
Introduction.....	16
Partie I : Nettoyage en industrie pharmaceutique	18
A : Les actions du nettoyage.....	18
B : Les impuretés	27
C : Environnement du laboratoire de contrôle qualité.....	28
D : Risques liés à un mauvais nettoyage.....	31
E : Lavage manuel versus automatique	33
Partie II : Installation et qualification d'un laveur	38
A : Choix du laveur-désinfecteur	39
B : Exigences réglementaires concernant la qualification	45
B : Déroulement : l'exemple de DELPHARM Tours	49
C : L'utilisation en routine : une nouvelle organisation	55
Partie III : Mise en place d'une stratégie de validation de nettoyage en laboratoire de contrôle qualité	63
A : Principe et réglementation	63
B : Prérequis à la Validation de Nettoyage	64
C : Stratégie de Validation de Nettoyage en laboratoire de contrôle qualité	70

D : Plan Directeur de Validation : le cas de Delpharm Tours	84
E. Déroulement de la Validation de nettoyage chez DELPHARM Tours	89
Conclusion :	94
Annexes :	95
Bibliographie :	97

Table des Figures :

Figure 1: Le cercle de Sinner.....	19
Figure 2 : Schéma d'une micelle.....	21
Figure 3 : Relation entre tension de surface et mouillage	21
Figure 4 : Réaction de saponification de la stéarine	22
Figure 5 : Oxydation d'un alcène	23
Figure 6 : Hydrolyse de l'aspirine	23
Figure 7 : Utilisation des produits d'entretien selon leur pH	24
Figure 8 : Schématisation de l'impact de la température dans la solubilisation.....	26
Figure 9 : Source et nature des impuretés	28
Figure 10 : Représentation des tests réalisés au cours d'un process pharmaceutique	29
Figure 11 : Représentation d'un signal numérique	43
Figure 12 : Représentation d'un signal analogique	43
Figure 13 : Structure chimique de la Riboflavine	53
Figure 14: Organisation du flux de verrerie.....	55
Figure 15 : Représentation du nouveau flux de verrerie.....	57
Figure 16 : Matrice de décision	58
Figure 17 : Diagramme spaghetti	59
Figure 18 : Identification des emplacements	60
Figure 19 : Représentation du worst-case scénario	71
Figure 20 : Exemple de cotation des risques.....	73
Figure 21 : Représentation des modules du laveur.....	79
Figure 22 : Emplacements privilégiés à la validation	79
Figure 23 : Prélèvement par swabbing.....	82
Figure 24 : Echelle de décision en fonction de la valeur du taux de recouvrement selon l'organisme A3P.....	83
Figure 25 : Représentation du taux de récupération	91

Table des Tableaux :

Tableau I : Action des différents types de détergents	24
Tableau II: : Avantages et inconvénients du nettoyage à la main de la verrerie analytique	34
Tableau III: Définition des besoins concernant le laveur-désinfecteur	40
Tableau IV: Réglementation régissant les différents indicateurs du laveur	43
Tableau V : Différentes approches pour les limites de détection.....	69
Tableau VI : Matrice de la cotation de la verrerie	76
Tableau VII: Matrice de cotation de la verrerie.....	76
Tableau VIII : : Choix et définition des critères d'acceptations retenus chez Delpharm Tours	88

Glossaire :

Abréviations

AFNOR : Association Française de NORmalisation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CDC : Cahier Des Charges

CCU : Cahier des Charges Utilisateurs

CQ : Contrôle Qualité

EDMQ : Direction Européenne de la qualité du médicament et soins de santé

ICH : International Council of Harmonization

IPC : In process control

MP : Matière première

PF : Produit fini

QI : Qualification d'Installation

QC : Qualification de conception

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

TAS : Test d'Acceptation sur Site

TAU : Test d'Acceptation Usine

VN : Validation de Nettoyage

Définitions

Analyte : Substance faisant l'objet d'une analyse chimique. - AFNOR Norme 15883-.

Certificat d'analyse : Document qui certifie qu'un produit ou une substance répond aux spécifications en présentant les tests et méthodes utilisées.

Charge : Produit, équipement ou matériaux à traiter ensemble dans un cycle de nettoyage - AFNOR Norme 15883-5, ici cela correspondra à la verrerie analytique du laboratoire de contrôle qualité.

Exactitude : Exprime la proximité de concordance entre la valeur acceptée et la valeur trouvée.
– ICH Q2(R2).

Lavage :  limination des contaminants présents sur les surfaces au moyen d'un fluide aqueux. - AFNOR Norme 15883-5.

Limite de détection : La quantité la plus faible d'analyte détectable dans un échantillon.

Limite de quantification : La quantité la plus faible d'analyte qu'il est possible de quantifier dans un échantillon.

Linéarité : Capacité (dans un « range » défini)   obtenir des résultats directement proportionnels à la concentration d'analyte dans un échantillon.

Matière première : Terme général utilisé pour désigner les matières premières de départ, les réactifs et les solvants destinés à être utilisés dans la production des intermédiaires ou des substances actives. - BPF (mai 2024)

Méthode analytique : fait référence à la manière dont l'analyse est réalisée. Elle décrit en détails les étapes nécessaires à suivre pour chaque test analytique présent dans cette méthode. – ICH Q2(R1).

Précision : Exprime la proximité de concordance entre une série de mesures obtenues sur différents échantillons du même échantillon sous les mêmes conditions décrites. Elle est considérée à 3 niveaux :

- Répétabilité : Précision sous les mêmes conditions opératoires dans un intervalle de temps réduit.

- Précision intermédiaire : Exprime les variations internes au laboratoire : sur différents équipements, par différents opérateurs, à des intervalles de temps plus longs (différents jours).
- Reproductibilité : Précision entre différents laboratoires. – ICH Q2(R2)

Produit fini : Médicament qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement. - BPF (mai 2024).

Propre : Visuellement exempt de souillures et avec des analytes inférieurs aux niveaux spécifiés - AFNOR Norme 15883-5.

Qualification : 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[1]. – BPF (mai 2024)

Qualification de conception : Preuve documentée que la conception projetée des locaux, des équipements ou des systèmes, est bien adaptée à l'utilisation prévue. - BPF (mai 2024)

Qualification d'installation : Preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, sont conformes à la conception initialement approuvée et / ou aux exigences des utilisateurs. - BPF (mai 2024)

Qualification opérationnelle : Preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu à l'intérieur des limites opératoires préétablies. - BPF (mai 2024)

Qualification de performance : Preuve documentée que les équipements et les systèmes auxiliaires, une fois raccordés ensemble peuvent fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opératoire et des spécifications approuvées. - BPF (mai 2024)

Range : Intervalle dans lequel entre les concentrations maximales et minimales d'analyte la méthode analytique a un niveau suffisant de précision, exactitude et linéarité. – ICH Q2(R2)

Robustesse : Mesure de la capacité à ne pas être affecté par de légères variations dans les paramètres de la méthode et fournit des indications concernant sa fiabilité pendant une

utilisation normale (ICH Q2(R2)), il est également nécessaire de vérifier l'absence de variation inter-manipulateurs.

Rinçage : Élimination des résidus du procédé par élution et dilution dans l'eau. - AFNOR Norme 15883-5

Souillure : Contamination naturelle ou artificielle d'un dispositif ou d'une surface après son utilisation ou son utilisation simulée. - AFNOR Norme 15883-5

Spécificité : Capacité à évaluer clairement la substance désirée en présence d'autres composants tels que des impuretés, produits de dégradation ou la matrice. Elle comprend les évaluations suivantes :

- Identification : Assurer l'identité de l'analyte
- Pureté : Déclaration précise sur le contenu des impuretés de l'analyte
- Dosage : Fournir un résultat exact – ICH Q2(R2)

Validation : Etablissement 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. [1]

Références :

AFNOR : L'AFNOR est une association française qui permet la normalisation des applications dans différents domaines. Elle permet de guider et d'accompagner les professionnels dans le but d'atteindre la qualité et la performance souhaitées. Elle est également impliquée dans la normalisation internationale afin d'harmoniser les processus industriels internationaux.

ANSM : L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est un organisme qui garantit la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments et produits de santé en France, et permet également de garder son accessibilité. Elle veille au travers des BPF (bonnes pratiques de fabrication) à ce que chaque étape, de la conception à son utilisation, respecte des normes de qualité, de sécurité et d'environnement (QSE). Elle assure également la mise sur le marché de l'ensemble des produits de santé. Elle poursuit ensuite sa surveillance via différents leviers de contrôle et d'évaluation tels que le suivi des effets secondaires rapportés par les patients et les professionnels de santé, des inspections régulières des sites de fabrication et de distribution, et des analyses de risques sur les produits déjà commercialisés.

EudraLex : Recueil de réglementations concernant la production de médicaments dans l'union européenne.

ICH : L'ICH ou Conseil International d'Harmonisation est une organisation permettant d'harmoniser les pratiques et exigences concernant les produits pharmaceutiques. Cette organisation rassemble les différentes autorités réglementaires de l'industrie pharmaceutique afin d'en discuter les aspects techniques et scientifiques de l'enregistrement des médicaments. Cette harmonisation est menée en collaboration par l'Europe, le Japon et les États-Unis.

Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) : La Pharmacopée Européenne est un registre juridique décrivant des substances et techniques/ méthodes analytiques référencées en Europe. Elle permet de garantir la conformité des produits de santé.

Introduction

La production de médicaments correspond à l'ensemble des opérations de manufacture permettant d'obtenir un produit fini à partir d'une matière première. Ce processus complexe inclut plusieurs phases : l'approvisionnement et l'analyse des matières premières, la fabrication et le conditionnement des formes pharmaceutiques, puis s'en suivent les étapes de contrôle, de libération et de distribution.

Ce secteur est soumis à une réglementation extrêmement stricte en raison de l'impact direct des produits pharmaceutiques sur la santé des patients. Chaque étape de la production est encadrée par des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et des exigences légales imposées par des organismes de réglementation internationaux tels que la Food and Drug Administration (FDA) ou l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Ces réglementations visent à garantir que les produits sont fabriqués de manière uniforme, contrôlée et sécurisée, tout en minimisant les risques de contamination ou de déviations. La qualité est maître mot dans ce processus de fabrication.

Dans chaque site de production, le laboratoire de contrôle qualité met en place des analyses définies afin de vérifier que le niveau de qualité défini soit atteint systématiquement afin de pouvoir libérer chaque lot. Les activités au sein de ces laboratoires de contrôle qualité, sont également réglementées de sorte à pouvoir garantir des résultats exacts et fiables. Comme définie dans les BPF, cette garantie passe par la qualité des pratiques, des analyses, de l'environnement, des matières premières, ainsi que des matériaux utilisés. Ces éléments correspondent à l'ensemble des « 5M » à maîtriser, soit respectivement la main d'œuvre, la méthode, le milieu, les matières et le matériel.

Cette thèse traitera du matériel en abordant le nettoyage de la verrerie analytique utilisée en laboratoire de contrôle, ainsi que des méthodes de travail (protocoles, procédures, etc...) via la mise en place d'une stratégie de nettoyage au sein du laboratoire.

Ce sujet est basé sur mon travail réalisé au sein du laboratoire de contrôle qualité physico-chimie chez DELPHARM Tours dans le cadre de mon alternance pour mon Master 2. J'ai pu intervenir au projet de mise en route d'un laveur-désinfecteur dans le laboratoire de physico-chimie. Il abordera dans un premier temps, le nettoyage en industrie pharmaceutique en détaillant les leviers permettant de garantir un nettoyage efficace ainsi que les exigences qui

régissent la qualité du nettoyage au sein du laboratoire de contrôle qualité et en quoi un laveur-désinfecteur représente un véritable atout au sein de celui-ci. Dans un second temps, les enjeux et aspects réglementaires de l'installation et de la qualification d'un laveur-désinfecteur seront explorés afin de comprendre comment et pourquoi il est nécessaire de s'assurer que les différentes qualifications soient réalisées selon les exigences. Enfin, la mise en place d'une stratégie de validation de nettoyage au sein d'un laboratoire sera abordée en présentant les différentes étapes de celle-ci et comment elles ont été appliquées dans un cas pratique.

Partie I : Nettoyage en industrie pharmaceutique

Le nettoyage fait partie intégrante du quotidien, mais sa définition et les risques associés varient en fonction de l'environnement. Que ce soit dans les vestiaires, en milieu hospitalier ou dans un laboratoire d'analyse, le nettoyage constitue une étape essentielle pour tous. Cela est d'autant plus vrai dans l'industrie pharmaceutique, où en tant que producteur de produits de santé, il est crucial de contrôler chaque étape du processus afin de minimiser les risques de contamination par le nettoyage. Cette partie traitera donc du nettoyage dans le milieu de l'industrie pharmaceutique, avec comme cas concret le laboratoire de contrôle qualité.

Un nettoyage peut être défini comme une ou plusieurs actions permettant l'absence d'impuretés dans les substances produites. Deux axes permettent donc de caractériser un nettoyage :

- Les **actions** qui le composent,
- L'absence d'**impuretés**.

Définissons alors ces deux axes.

A : Les actions du nettoyage

Quand certains matériels ou espaces (sols de zones non classées, par exemple) ne nécessitent qu'un simple rinçage à l'eau, certains nettoyages, nécessitent plusieurs actions selon des conditions bien précises. Les actions mises en place dépendent alors du résultat attendu. Ces résultats seront abordés dans la partie D : Risques liés à un mauvais nettoyage.

Plusieurs actions entrent en jeu lors des différentes étapes d'un nettoyage. Afin de garantir un nettoyage optimal, il est nécessaire de comprendre les différents facteurs qui influencent son efficacité, ce que permet le cercle de Sinner.

Le cercle de Sinner (Figure 1) décrit le nettoyage selon 4 leviers permettant d'influencer et d'optimiser son efficacité. Ces leviers sont la Température, les Actions mécaniques, les actions Chimiques et le Temps de contact (TACT) [2]:

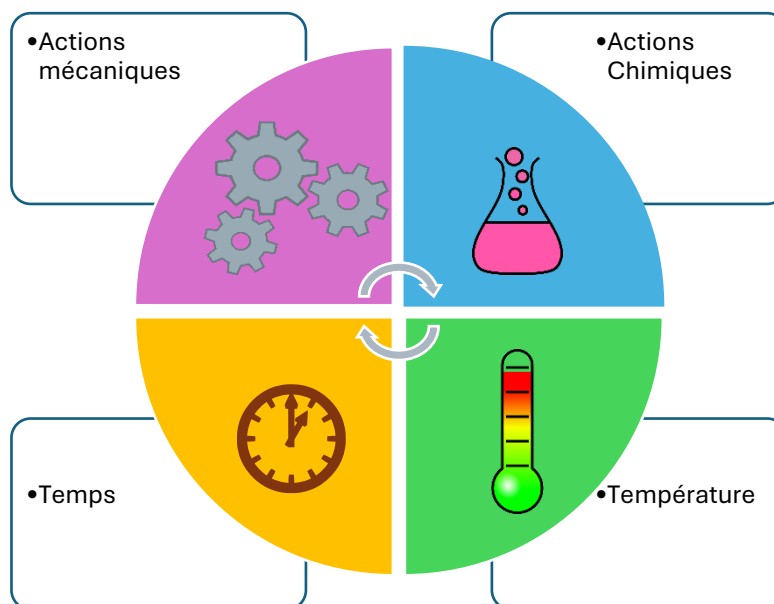


Figure 1: Le cercle de Sinner

Ce cercle est reconnu comme étant un concept essentiel dans le domaine du nettoyage et permet d'optimiser ce processus. En l'utilisant, il est possible de déterminer les besoins spécifiques nécessaires au nettoyage.

1- Actions mécaniques :

Une action mécanique représente un mouvement et peut s'appliquer ici à travers la pression appliquée. On peut citer par exemple un jet d'eau à haute pression, ou la pression appliquée par l'opérateur directement sur l'instrument à nettoyer.

Les frottements répétés (avec une pression plus ou moins engagée) lors du nettoyage, constituent également l'action mécanique. Ils peuvent être manuels et renforcés par différents types d'instruments (goupillons, brosse aimantée) afin d'atteindre l'ensemble des différentes surfaces et équipements.

Ces actions de pression et de frottement peuvent être complétées par l'utilisation d'ultrasons, aidant à la dissolution et facilitant par la suite l'écoulement lors du rinçage de la verrerie. En laboratoire de contrôle qualité, les ultrasons sont parfois utilisés afin de nettoyer des zones difficiles d'accès (verrerie à la géométrie complexe). Ils permettent une fragmentation

moléculaire en brisant les liaisons les plus faibles et en augmentant l'impact mécanique sur l'ensemble des souillures, permettant leur élimination. L'action mécanique peut être manuelle ou automatique et est décrite comme "l'élimination des résidus et des contaminants par des actions physiques telles que le brossage, le frottement et l'utilisation d'eau sous pression" [3]

Ce premier levier de nettoyage est simple à mettre en place et peu onéreux, mais peut être insuffisant et doit être utilisé avec précaution afin de ne pas altérer les équipements nettoyés. Il est donc important de le compléter à l'aide des 3 autres leviers décrits par Sinner (Figure 1).

2- Actions chimiques :

Une action chimique correspond à l'utilisation d'une solution détergente[3]. La nature et la concentration de celle-ci seront à étudier en fonction des impuretés à éliminer et du type d'équipement à nettoyer.

Pour améliorer la mouillabilité d'une surface et optimiser le nettoyage, il est possible de réduire la tension de surface de la solution de nettoyage. Cette réduction facilite une meilleure pénétration du liquide [4], notamment pour déloger les résidus adhérant aux parois, comme dans le cas de la verrerie analytique. Les agents « mouillants » ou tensioactifs (par exemple, le sodium lauryl sulfate), jouent un rôle central dans ce processus. Ces molécules amphiphiles possèdent une partie hydrophile et une partie hydrophobe, ce qui leur permet de stabiliser et diminuer l'interface liquide-solide (qui constitue la tension superficielle)[5]. Une fois la surface saturée par les tensioactifs, des structures appelées micelles se forment. Ces micelles (Figure 2) augmentent la capacité de nettoyage en piégeant les composés insolubles ou hydrophobes dans leur cœur lipophile, tandis que leurs têtes polaires permettent à la micelle de rester stable et mobile dans le solvant hydrophile[6].

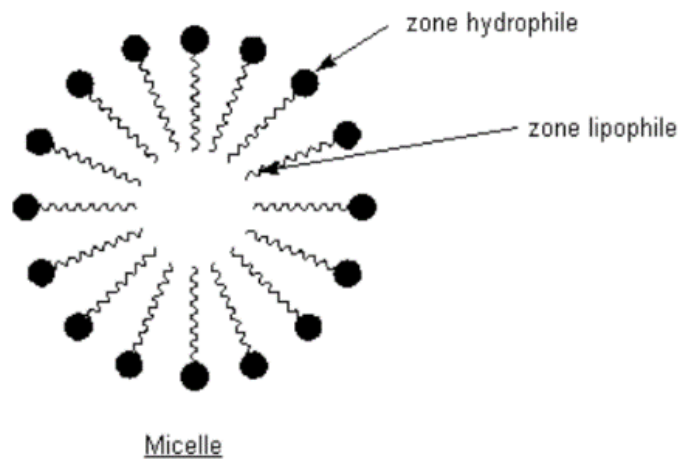


Figure 2 : Schéma d'une micelle

Cela facilite l'élimination des résidus dans une étape de rinçage. De plus, des facteurs tels que l'augmentation de la température ou l'ajout de solvants spécifiques peuvent également améliorer la mouillabilité en renforçant l'efficacité de cette action, tout en réduisant les quantités de détergent nécessaires grâce à l'efficacité accrue des tensioactifs.

Un des éléments décrits ci-dessous est la tension de surface : cela correspond à la force à la surface d'un liquide qui s'oppose à la rupture de cette surface. Elle est créée par l'attraction des molécules entre elles à cette surface. Ce schéma (Figure 3) nous permet de comprendre comment, en réduisant la tension de surface, on augmente le mouillage et on améliore la capacité de pénétration d'un solvant sur une surface. [7]

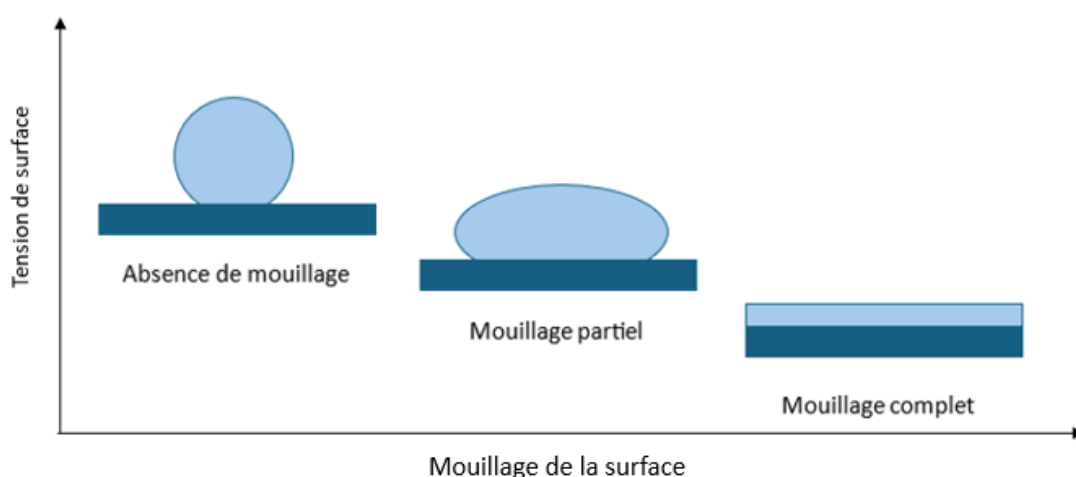


Figure 3 : Relation entre tension de surface et mouillage

Plusieurs réactions entrent en jeu lors de l'utilisation d'agents chimiques en vue d'un nettoyage : [3]

Dissolution :

- Processus par lequel un solide ou un liquide forme un mélange homogène dans un solvant ou une solution[8]. Dans notre cas, ce sera majoritairement dans l'eau, aidé par les différents détergents utilisés.

Saponification : (transformation d'un corps gras en savon)

- Réaction d'hydratation où l'hydroxyde libre (de l'agent basique $\text{OH}^-/\text{H}_2\text{O}$) vient rompre les liaisons esters entre les acides gras et le glycérol d'un triglycéride ce qui produira des espèces solubles dans les solutions aqueuses (acides gras libres et glycérol).[3] Cette réaction est représentée Figure 4.

NB. : la réaction d'hydratation est une réaction dans laquelle une molécule d'eau est ajoutée à une autre molécule[9]. Lors de cette réaction, l'eau se décompose souvent en deux parties : un ion H^+ (proton) et un ion OH^- (hydroxyde), qui vont se lier chacun à une partie spécifique de la molécule cible.

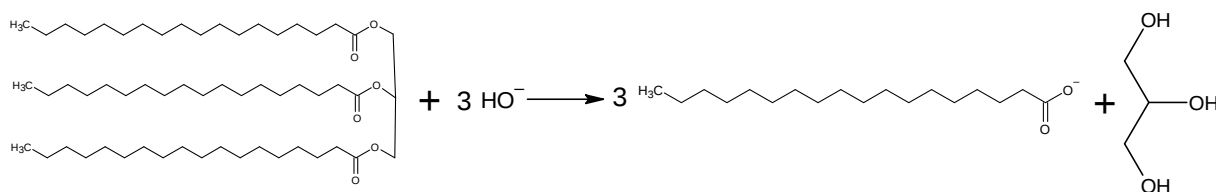


Figure 4 : Réaction de saponification de la stéarine

Oxydation [10]: réaction au cours de laquelle un élément perd des électrons

- L'oxydation est la perte d'un électron qui permettra le gain d'un atome d'oxygène.

Les agents oxydants, tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'acide peracétique ou l'ozone (O_3), agissent en transférant de l'oxygène aux résidus organiques, modifiant ainsi leur structure chimique pour les rendre plus solubles ou plus faciles à éliminer (Figure 5).

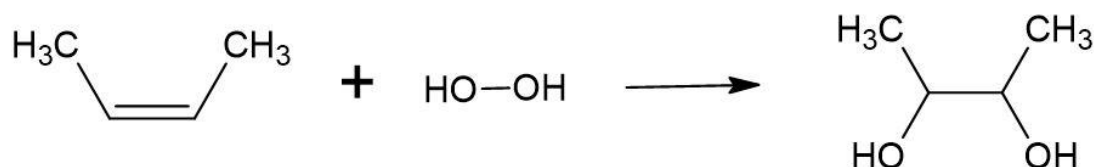


Figure 5 : Oxydation d'un alcène

N.B. : Cet exemple est réalisé en pH légèrement basique et utilisé en présence de catalyseurs comme des ions tungstate (WO_4^{2-}). Ces conditions sont à adapter suivant l'alcène à oxyder.

Cette technique est couramment utilisée pour nettoyer des surfaces contaminées par des substances organiques tenaces, notamment dans les industries pharmaceutiques et alimentaires, et permettent d'éliminer les graisses et substances organiques.

Hydrolyse :

- L'hydrolyse consiste à utiliser de l'eau, en présence d'un acide ou d'une base pour découper les résidus en les scindant en molécules plus petites. En effet, la diminution de la taille des molécules va permettre l'obtention de petites molécules polaires contrairement aux grandes structures potentiellement apolaires (dus par exemple, à la présence d'une tête ou d'un groupement hydrophobe). De plus, l'encombrement stérique peut empêcher une bonne solubilisation dans l'eau. Ci-dessous, La Figure 6 présente la réaction de l'hydrolyse de l'aspirine (substance active utilisée dans plusieurs formulations pharmaceutiques) :

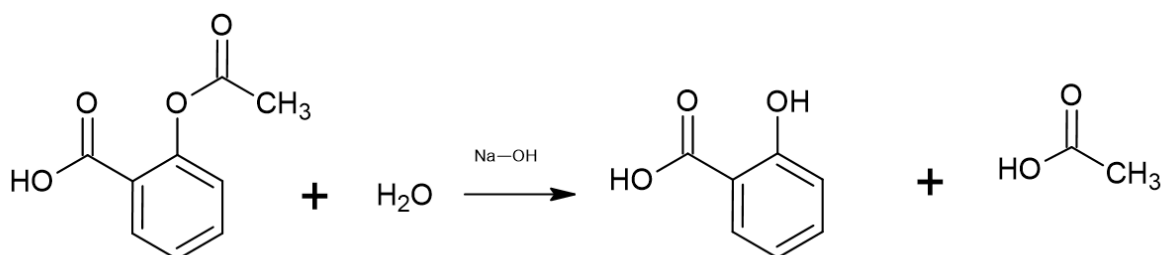


Figure 6 : Hydrolyse de l'aspirine

L'hydrolyse fonctionne en rompant les liaisons chimiques, notamment les liaisons ester ou amide, présentes dans les graisses, huiles, protéines, et autres résidus organiques.

L'hydrolyse et l'oxydation permettent toutes deux une rupture chimique des résidus organiques, facilitant leur nettoyage. On peut donc classer (Tableau I) les types de détergents vers lesquels se diriger en fonction du type d'impuretés que l'on souhaite éliminer[11].

Tableau I : Action des différents types de détergents

Tensioactifs	Elimination des graisses
Enzymes	Décomposition des protéines et structures carbonés complexes.
Agents séquestrant (ou chélateurs)	Maintien des particules ioniques (métalliques) en suspension.

Le pH des produits d'entretien permet également de cibler le type d'impuretés à éliminer, comme représenté ci-dessous (Figure 7) [11].

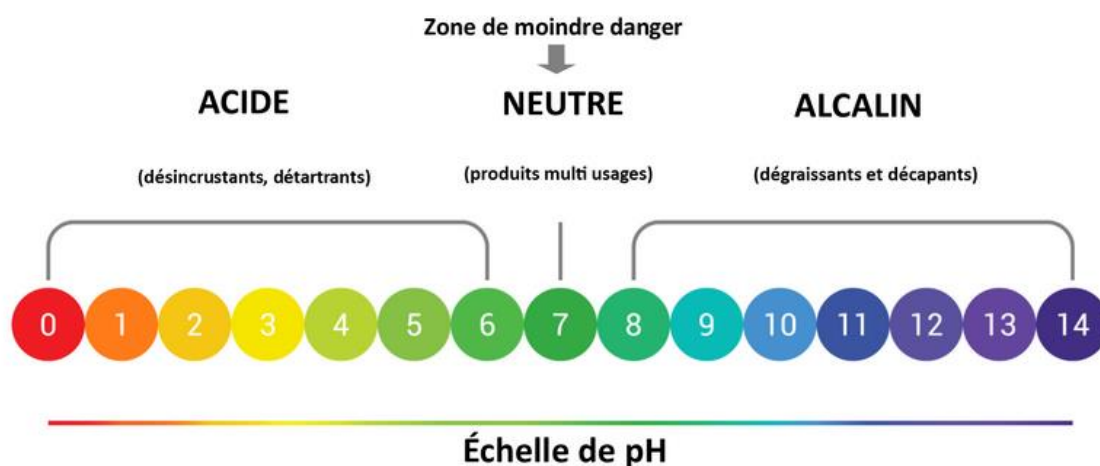
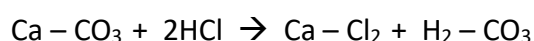


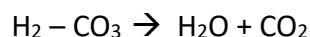
Figure 7 : Utilisation des produits d'entretien selon leur pH

Les produits acides permettent une élimination des dépôts de calcaire et de rouille qui apparaissent avec l'utilisation d'eau dure chargée en ions. Parmi les nettoyeurs acides, on retrouve entre autres l'acide citrique, l'acide chlorhydrique ou le vinaigre blanc.

Voici l'exemple de l'action d'un agent acide (ici acide chlorhydrique) sur du calcaire [12]:



La libération d'ions H^+ par l'acide chlorhydrique va venir briser la liaison entre le calcium et l'ion carbonate (CO_3^{2-}), on obtient alors un acide carbonique (H_2CO_3) qui n'est pas stable. Une deuxième réaction s'en suit alors :



On obtient finalement de l'eau et du dioxyde de carbone, qui seront facilement éliminés lors d'un nettoyage à l'eau.

La rouille (majoritairement composée de $FeO(OH)$) quant à elle est éliminée via la réaction d'oxydation détaillée précédemment.

Les produits à pH neutre sont réputés pour être plus doux et moins agressifs, sans risque de corrosion ou de dégradation pour les surfaces à nettoyer. Ils sont idéalement utilisés pour nettoyer des équipements fragiles (métaux non couplés, exposés aux acides et à la chaleur).

Les produits basiques sont dégraissants et agissent sur les espèces organiques. On retrouve notamment l'ammoniaque, le bicarbonate de soude et l'hydroxyde de sodium.

Ces procédés sont fréquemment utilisés dans les industries pharmaceutiques, alimentaires et chimiques pour dissoudre des substances telles que les graisses ou les protéines incrustées sur des surfaces, facilitant leur élimination lors du processus de nettoyage. Parmi les agents détergents précédemment présentés, les principaux agents utilisés en industrie pharmaceutique sont :

- **Agent acide** : hydrolyse et oxydation
- **Agent neutralisant** : saponification et émulsions.

3- La température :

La chaleur d'un solvant augmente son pouvoir détergent par trois phénomènes différents :

- **Optimisation de l'action des produits thermos-réactifs** par accélération des réactions chimiques : la présence de chaleur va favoriser les réactions que l'on appelle « endothermiques ».

N.B. : une réaction est dite endothermique lorsqu'elle est caractérisée par une consommation d'énergie thermique, elle diminue donc la température de son milieu.

- **Agitation des particules** : elle permet au solvant d'augmenter la surface de rencontre avec les résidus à éliminer en facilitant leur dispersion.
- **Meilleure solubilisation des souillures** : l'augmentation de la température permet la dilatation de l'espace entre les particules et donc favorise la pénétration et accroît la dissolution des souillures, améliorant ainsi leur élimination.

La Figure 8 présente l'augmentation de la solubilisation lors d'une élévation de la température :

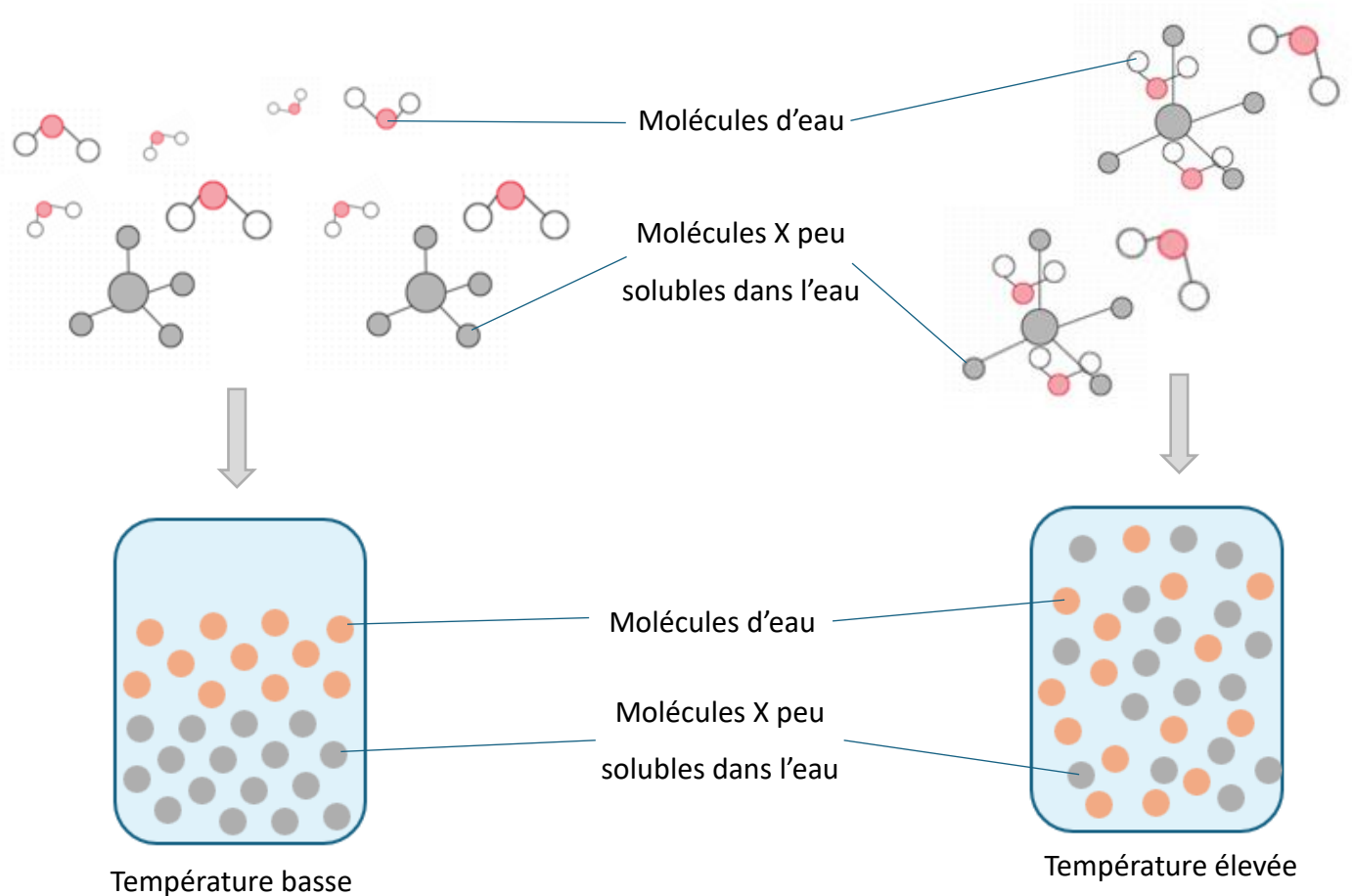


Figure 8 : Schématisation de l'impact de la température dans la solubilisation

Sur cette représentation, on a une molécule lambda, que l'on considèrera comme légèrement ou peu soluble dans l'eau. L'action de la température va engendrer une augmentation de l'énergie cinétique qui va venir rompre les liaisons de Van Der Waals (liaisons faibles) et permettra aux molécules d'eau de s'insérer plus facilement à l'intérieur des substances[5]. Les liaisons de Van Der Waals peuvent être rapidement fragilisées avec des températures proches de 25°C mais dans certains cas, elles peuvent ne pas survenir avant d'atteindre les 100°C. Ces ruptures favorisent la solubilisation des molécules concernées.[13]

4- Le temps :

Le temps de contact potentialise les 3 autres actions. En effet l'augmentation du temps de contact entre le détergent et la souillure va permettre au détergent d'agir sur une plus grande quantité de résidus (atteinte de zones difficiles d'accès, incrustations, ...). De plus, l'augmentation du temps va permettre de potentialiser l'action mécanique, permettant une augmentation de l'efficacité du nettoyage.

Il est cependant impératif de bien étudier le temps de contact avec les détergents, une exposition prolongée pouvant mener à une corrosion du matériel si celle-ci n'est pas maîtrisée.

B : Les impuretés

Le deuxième élément caractérisant le nettoyage est l'absence d'impuretés. On détaillera donc dans cette partie ce qui caractérise une impureté.

On parlera ici d'impuretés comme éléments indésirables retrouvés après nettoyage d'un équipement. On cherche à s'assurer qu'aucune impureté ne sera en contact avec les lots ou les produits suivants.

D'après la guideline ICH Q3(R2)[14], il est possible de classer les différentes impuretés comme suit :

- Impuretés organiques : les entités organiques sont caractérisées par une structure carbonée, ces impuretés apparaissent durant le procédé de fabrication et ou lors de son stockage. En laboratoire de contrôle qualité, on retrouve par exemple l'acide citrique, l'éthanol ou encore l'aspirine.
- Impuretés inorganiques : à l'inverse des impuretés organiques, les entités inorganiques ne comportent pas d'atome de carbone, elles apparaissent également lors du procédé de fabrication. On peut citer notamment le nitrate d'argent, le magnésium ou encore l'hydroxyde de sodium.
- Solvants résiduels : solvants de préparation lors de la fabrication, par exemple de l'eau, de l'éthanol ou du méthanol.

Dans le cadre du nettoyage, on peut également ajouter les impuretés suivantes :

- Résidus de détergents : également liés au processus, mais cette fois de nettoyage, il est nécessaire de s'assurer que leur présence est réduite au maximum sur les équipements nettoyés.
- Agents microbiologiques : liés particulièrement à un mauvais séchage, l'humidité favorisant l'apparition d'un développement bactérien.

L'ICH Q3D[15] décrit les potentielles sources des différentes impuretés, représentées sur la Figure 9.

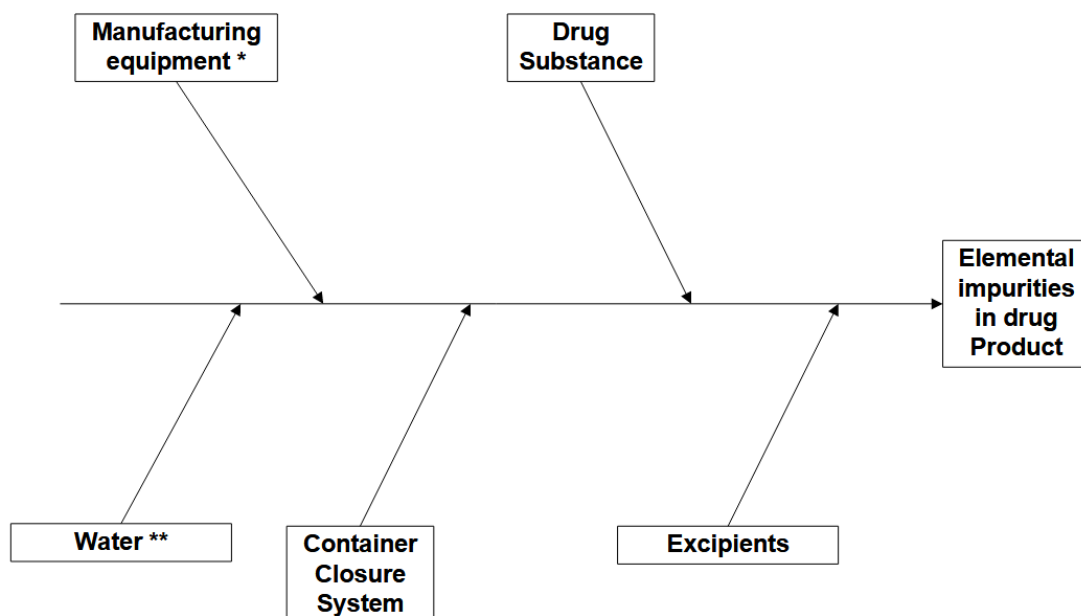


Figure 9 : Source et nature des impuretés

C : Environnement du laboratoire de contrôle qualité

1 - Rôle du laboratoire

Un laboratoire de Contrôle Qualité est un environnement ou zone qui a pour mission d'assurer la qualité de ce qui va, de ce qui est, et de ce qui a été fait en production. Le laboratoire de contrôle qualité peut intervenir dans 3 phases distinctes du process pharmaceutique (Figure 10).

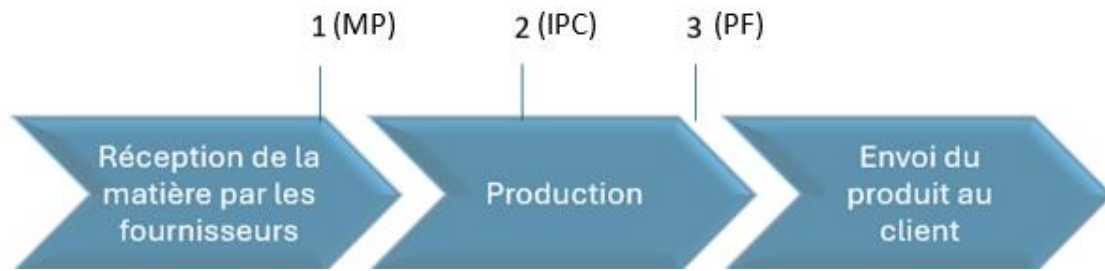


Figure 10 : Représentation des tests réalisés au cours d'un process pharmaceutique

En 1 : Les tests « MP », leur objectif est de vérifier l'identité et la qualité de la matière première fournie.

En 2 : Les tests « IPC » en cours de production, permettent d'assurer la qualité du produit durant sa période de fabrication, qui peut être déterminant pour les étapes suivantes ou afin d'anticiper d'éventuelles variations.

En 3 : Les tests « PF », une fois la production terminée, les produits sont analysés afin de contrôler leur qualité et les spécifications clients.

On peut également ajouter une 4^{ème} étape, correspondant aux études de stabilité. Ces études sont réglementaires pour chaque fabricant et définies par chaque client pour chacun de ses produits. Une fois le produit fini mis sur le marché et distribué aux patients, une partie du lot est conservé dans des conditions de température et d'hygrométrie définies afin que ceux-ci puissent être analysés à différentes fréquences (discutés avec le client/ titulaire de l'AMM). Les études de stabilité sont l'objet d'une guideline (ICH Q1A[16]). Leur but est de démontrer la variation des qualités de la substance active sous l'influence de différents facteurs environnementaux (lumière, humidité, température...) et d'établir des périodes de re-test selon les recommandations de stockage.

2 - La qualité au sein du laboratoire de contrôle

La mise en place d'un système de gestion de la qualité vise à prévenir les risques pour la santé publique. En maîtrisant ces risques, on garantit la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits, conformément aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication promues par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments (ANSM) pour assurer la protection des patients. L'objectif de l'établissement de ce système qualité au sein du laboratoire de contrôle qualité

est de garantir la fiabilité et la traçabilité de toute action menée dans le laboratoire et ainsi maîtriser les risques.

Ce système doit également garantir l'adhésion aux BPF de différents éléments :

- Le personnel : habilité, formé, qualifié, en nombre suffisant et dont l'exercice est explicitement décrit dans une fiche de fonction.
- La réglementation HSE (Hygiène, Sécurité, Environnement) : interdiction de boire, manger, et fumer ; respect des règles de sécurité et de l'habillement.
- La documentation : description des différents documents présents et de leur utilisation, archivage, etc.... (Cahier de laboratoire, procédures, fiches de suivis des réactifs, cahiers des charges, ...)
- La maîtrise et la gestion des appareillages : suivi de son acquisition, de son installation (QI), et vérification que son utilisation convient (QO/QP).
- Les réactifs : fournisseurs qualifiés, lots et dates limites d'utilisation identifiées, gestion des stocks et règles de FIFO (« First in, first out », permet d'utiliser en priorité les réactifs présents depuis plus longtemps afin d'éviter une péremption inutile).
- L'eau utilisée au laboratoire : pour la boucle d'eau de qualité pharmaceutique (osmosée, EPPI, micro-filtrée ou distillée), il est important de vérifier la qualité chimique et microbiologique.
- Les produits chimiques : la fiche de donnée de sécurité doit être consultable.
- Les conditions environnementales de stockage : l'humidité, la chaleur, le froid, la lumière, le contact avec l'oxygène et les durées de stockage doivent être maîtrisés.
- La prévention des risques : gestion des déchets, conditions d'exposition aux solvants, gestions des stocks, organisation des zones de stockage...
- Les locaux du contrôle qualité : quelques règles doivent être respectées concernant cette organisation, par exemple pas de marches au sein du laboratoire, extincteurs positionnés au bon endroit et selon le risque (à poudre, à eau ou autre), des systèmes de désenfumages et sprinklers, une douche et rince-œil...

De plus, le laboratoire de contrôle qualité se doit de définir des réglementations internes, ainsi que des fréquences d'échantillonnage (des matières premières aux produits finis) appropriées afin d'assurer une détection d'erreur optimisée.

En conclusion, l'intégration d'un système qualité structuré au sein du laboratoire de contrôle qualité est un levier essentiel pour assurer la fiabilité, la traçabilité et la maîtrise des risques inhérents à chaque étape des processus de nettoyage et de manipulation. La gestion complexe des micro-organismes et des éléments chimiques utilisés requiert un environnement strictement contrôlé et une documentation précise afin de garantir le respect des BPF. Le contrôle de l'environnement passe par la propreté des locaux, des flux de personnes, d'air et de matières, ainsi qu'un contrôle des paramètres environnementaux (température, pression, etc...). La documentation quant à elle doit permettre une traçabilité complète. Cela passe par la rédaction de procédures, l'enregistrement des activités, des qualifications et les validations d'équipements, de procédés, de nettoyages... L'ensemble formera la culture qualité du laboratoire.

Chaque aspect, qu'il s'agisse de la qualification du personnel, de la gestion des réactifs, des équipements, ou des conditions environnementales, doit être rigoureusement encadré pour maintenir un haut niveau de qualité. Cette approche ne se limite pas à la conformité r glementaire, mais elle constitue un pilier fondamental pour prévenir les risques et protéger les opérateurs comme les patients.

D : Risques liés à un mauvais nettoyage

La validation de nettoyage au laboratoire de contrôle qualité comme détaillée précédemment, permet d'assurer que le nettoyage mis en place est efficace et répétable afin de pouvoir utiliser la verrerie de laboratoire sans douter de sa propreté. Il existe plusieurs risques à un mauvais nettoyage.

1 - Les différentes contaminations

On parle de contamination lorsqu'un produit ou organisme quel que soit sa nature, sans que cela ne soit prédit, se retrouve dans un produit ou ici, dans la verrerie. Il existe quelques grands types de contamination au laboratoire [17]:

- Contamination **microbiologique** : elle est caus e par les bactéries, levures, ou autres organismes microbiologiques. Elle ne constitue pas un risque à proprement

parlé en laboratoire de physico-chimie, les produits chimiques en contact avec la verrerie pouvant être agressifs pour ces derniers.

- Contamination **chimique** : elle est due à des produits chimiques, qui peuvent provenir des produits utilisés lors des méthodes d'analyses, ou des détergents utilisés pour le nettoyage.
- Contamination **environnementale** : elle correspond à une contamination par tout ce qui entoure la verrerie, cela peut être par des fibres provenant de la blouse des techniciens, de la poussière provenant d'un stockage inadapté, etc...
- Contamination **croisée** : on appelle contamination croisée le fait de retrouver un produit A dans un produit B sans que cela soit prédit.

Si en production, les contaminations croisées et biologiques comportent un risque de santé publique (réaction allergique, inefficacité du traitement, effets secondaires, modification de la forme pharmaceutique, ...), au laboratoire de contrôle qualité physico-chimie, le produit si contaminé ne sera jamais en contact avec le patient. Les risques à un mauvais nettoyage seront donc internes au site de production et auront pour conséquences :

- Non-conformité d'une analyse, par la présence de pics chromatographiques non désirés ;
- Nécessité de réaliser de nouveaux tests (mode opératoire lors d'une non-conformité) ;
- Ouverture de déviations et investigation de l'origine de cette analyse non conforme.

Tout ceci représente une perte de temps et d'énergie pour le personnel mais également pour le client qui devra patienter pour le lancement de la production ou la libération du lot de produits finis. Ces contre-temps peuvent également impacter le planning de production et donc d'autres productions et d'autres clients. Le risque reste cependant, plutôt financier qu'un risque pour le patient (les nouveaux tests sur les lots nécessitent du temps et de l'énergie supplémentaire, mise en quarantaine de la production, etc..). Une non-conformité apparaissant à cause d'une verrerie souillée représente un artéfact non lié au produit mais à un facteur externe à celui-ci. En effet, l'analyse du produit sur une verrerie propre aurait été conforme donc serait en réalité une « fausse » non-conformité, ce qui n'est donc pas un risque de santé publique mais une perte de temps.

Afin d'éviter tout cela, le nettoyage de la verrerie analytique sera traité avec grande attention. Cependant, le risque de contamination n'est pas seulement lié à un mauvais nettoyage.

2 - Usure du matériel

Un nettoyage inapproprié peut mener à une usure du matériel. En effet, à répétition, les résidus de solvant peuvent agresser la verrerie et l'altérer ou bien modifier sa sensibilité à la chaleur. Cela peut donc entraîner une modification des volumes de la verrerie de précision ou bien la fragiliser et entraîner une casse facilitée de ce matériel.

Une modification des volumes de la verrerie se traduit par de possibles variations dans la précision et la justesse des mesures réalisées. Que la modification soit liée à une dilatation ou la présence d' raflure, elle peut entraîner une inexactitude des volumes et donc des concentrations souhaitées. Cela affecte directement la qualité des analyses et peut être la cause d'une non-conformité non avérée.

Le matériel présentant des mécanismes mobiles peut également être encrassé et ne plus fonctionner correctement. Cependant, une souillure incrustée et rest e longtemps sera plus difficile à nettoyer.

Afin d'assurer que ces risques principaux n'arrivent pas, les Bonnes Pratiques de Fabrication nous donnent des indications quant à la marche à suivre pour garantir un nettoyage efficace : l'efficacité du procédé doit être confirmé et une fréquence doit être définie. Le nettoyage doit être réalisé après chaque fin d'utilisation. Une validation de nettoyage permet également de démontrer que les procédés sont contrôlés, jusque dans le nettoyage.

E : Lavage manuel versus automatique

Historiquement, le nettoyage de la verrerie de laboratoire est réalisé à la main. Elle consiste en un nettoyage des instruments analytiques utilisés dans les laboratoires, en une ou plusieurs étapes manuelles.

De plus en plus, on voit l'acquisition de laveurs-désinfecteurs au sein des laboratoires. Ce système automatisé implique une quantité d'eau définie ainsi qu'un ou plusieurs agents de nettoyages, en différentes concentrations afin d'éliminer les résidus chimiques.

Il comporte généralement :

- un prélavage ou un rinçage à l'eau, permettant d'éliminer la plus grande partie de la souillure,
- un lavage avec un ou plusieurs détergents, permettant d'éliminer les souillures et les impuretés non solubles ou difficilement nettoyables,
- un rinçage à l'eau déminéralisée afin de ne laisser aucun résidu (calcaire, ions,...)
- un séchage (air pulsé ou thermique).

Le Tableau II ci-dessous résume les avantages et les inconvénients d'un nettoyage manuel de la verrerie analytique en laboratoire de contrôle qualité.

Tableau II: : Avantages et inconvénients du nettoyage à la main de la verrerie analytique

Avantages	Inconvénients
Économique : Ne nécessite pas d'équipement particulier onéreux à l'achat et lors de l'installation	Manque de répétabilité : il existe des variabilités intra et inter-opérateurs. En effet, la quantité d'eau et de détergent utilisée, la pression de l'eau, le temps de séchage n'étant pas automatisés, ils seront sujet à des variations lors du nettoyage.
Adaptabilité et Nettoyage ciblé : permet de cerner certaines zones plus sujettes à l'accumulation de souillures, et d'adapter le nettoyage à la solubilité du produit à nettoyer (quantité et température de l'eau, quantité de détergent par exemple).	Risque de casse : due à la manipulation de verrerie par les opérateurs.
Contrôle visuel : L'aspect visuel peut-être contrôlé dès le lavage et corrigé en direct si besoin, en cas de souillures restantes, elles	Chronophage : le nettoyage à la main constitue une perte de temps d'analyse pour les opérateurs.

seront directement éliminées et il ne sera pas nécessaire de reprendre le nettoyage en son intégralité.	Le contrôle visuel après nettoyage n'est pas pertinent lorsque le produit ne présente pas de souillures visibles, comme dans le cas de substances incolores ou de résidus présents en quantités trop faibles pour être détectés à l'œil nu.
	Exposition aux solvants : les solvants de nettoyages souvent volatils sont un potentiel risque de brûlure et / ou d'inhalation pour les opérateurs en réalisant la vaisselle à la main.

Le nettoyage manuel de la verrerie analytique reste donc une méthode courante en laboratoire. Il offre l'avantage d'un contrôle immédiat et d'une adaptabilité aux instruments fragiles ou complexes. Cependant, cette technique présente des inconvénients. Pour assurer un nettoyage efficace, il est important d'appliquer des protocoles stricts et de former le personnel.

Cependant, autant en production qu'en laboratoire de contrôle qualité, il est de plus en plus commun et intéressant d'investir dans un laveur désinfecteur.

En effet, il existe de nombreux avantages à l'acquisition d'un laveur-désinfecteur en laboratoire analytique[18]. Parmi eux, on peut citer :

- **Fiabilité** quant à la qualité du nettoyage et à la constance de la procédure. On a à présent, une procédure et un ou plusieurs programmes de nettoyage définis et reproductibles (quantité d'eau utilisée, temps de nettoyage, pression appliquée...). La performance de nettoyage est alors garantie. On assure un nettoyage efficace et une verrerie analytique systématiquement propre.
- **Gain de temps et d'espace** : le nettoyage de la verrerie dans le laveur-désinfecteur permet de libérer les paillasse des techniciens de laboratoire et de leur permettre d'optimiser le temps d'analyse.

- **Eviter le risque de casse** : la réduction de la manipulation de matériel ainsi qu'un nettoyage sans utilisation de brosses et autres outils abrasifs permettent de maintenir une verrerie en meilleur état plus longtemps.
- **Risques diminués pour la santé du personnel de laboratoire** : le nettoyage automatique protège les techniciens de potentiels risques dus à l'exposition aux solvants de nettoyages, qui ne seront plus manipulés.
- **Programmes de nettoyage standardisés** : il est possible de choisir parmi les différents programmes celui qui convient le mieux au type de souillure, en faisant varier temps, volume, température de l'eau et des détergents selon le besoin, en maintenant une constance dans ces paramètres, garantissant la répétabilité quelle que soit la difficulté de nettoyage.
- **Amélioration et optimisation du temps d'analyse** : les techniciens ne sont plus mobilisés pour le nettoyage de la verrerie, une tâche souvent perçue comme fastidieuse, ce qui leur permet de consacrer davantage de temps à l'analyse, où réside leur véritable expertise. Ainsi, les spécialistes analytiques peuvent mieux se concentrer sur leurs compétences techniques et exercer pleinement dans leur domaine d'expertise.
- **Impact environnemental** : une économie d'eau et de détergent d'environ 63% comparé à un nettoyage manuel, la pression constante et contrôlée permet de ne pas utiliser de l'eau inutilement.
- **Gain au long terme** : Rapidement, le coût de l'achat est rentabilisé, en effet l'économie d'eau, bien que représentant un impact positif sur l'environnement, représente également un gain financier. De plus, un nettoyage automatisé permet de maintenir en meilleur état la verrerie de laboratoire, en augmentant sa durée de vie (et diminuant les risques de casse abordés précédemment).

Un laveur-désinfecteur est un équipement permettant un lavage automatique des pièces choisies. Un nettoyage automatique permet de s'affranchir des variations présentes lors d'un

nettoyage manuel. Ses plusieurs programmes et fonctionnalités mènent à un nombre de combinaisons infinies permettant de recouvrir le nettoyage des souillures les plus tenaces.

Etant plus fiable et constant, il est considéré comme l'outil incontournable en vue d'assurer la qualité du nettoyage dans les laboratoires pharmaceutiques. Il est toutefois nécessaire d'étudier l'impact du lavage à l'aide du laveur sur la qualité et la précision de la verrerie. Le lavage automatique utilisant la force mécanique de l'eau dure associée à la pression des injecteurs ainsi que des produits chimiques pouvant être agressifs, une usure prématurée de la verrerie peut être observée par rapport à un nettoyage à la main.

La partie suivante sera consacrée à l'installation et la qualification d'un laveur-désinfecteur ainsi qu'à la mise en place d'une stratégie de nettoyage au sein du laboratoire de contrôle qualité de l'entreprise DELPHARM Tours, site historique de la CDMO mondiale.

Partie II : Installation et qualification d'un laveur

Comme le stipule l'EudraLex (réglementation européenne qui régit les médicaments à usage humain et vétérinaire), le laboratoire de contrôle qualité étant un environnement requérant excellence, précision, exigence et qualité ; il est indispensable que le matériel utilisé y soit propre et qualifié.

La qualité de la verrerie, qui constitue une grande partie des équipements du laboratoire, doit être traitée avec la même précision et exigence que les autres équipements. Il est donc essentiel de disposer d'un procédé de nettoyage décrit, fiable, reproductible et validé afin de garantir sa propreté.

L'installation de tout équipement en environnement pharmaceutique est r glement e et doit être documentée afin de pouvoir assurer la qualité du travail réalisé, et cela s'applique bien évidemment au laboratoire de contrôle qualité, où l'analyse doit être des plus précises.

Dans le processus de qualification d'un laveur-désinfecteur, la qualité de chaque analyse, via la propreté de la verrerie, est en jeu. Il permet d'assurer le bon fonctionnement de l'appareil, assurant ainsi un nettoyage reproductible. La conformité de chaque analyse réalisée au laboratoire influe directement sur la libération des matières premières et produits finis. La personne chargée de cette libération doit pouvoir faire confiance en tout le processus lui permettant de valider ou non ces analyses. Il est donc important d'avoir un nettoyage qualifié et reproductible. Désormais, par l'utilisation d'un laveur-désinfecteur, il sera possible d'écarter immédiatement le nettoyage comme origine potentielle lors d'une non-conformité analytique. Ainsi, cela représente un gain de temps et d'efficacité sur le retraitement de cette anomalie et permet de se focaliser sur les autres origines.

Dans cette partie, seront détaillées les différentes étapes de l'installation et de la qualification d'un tel appareil.

A : Choix du laveur-désinfecteur

Avant d'installer et de qualifier le laveur-désinfecteur, il est essentiel de bien choisir le modèle d'équipement en fonction des besoins spécifiques. En effet, un laveur destiné à la production de produits biotechnologiques n'aura pas les mêmes exigences qu'un laveur pour un laboratoire de chimie analytique. Les équipements varient selon les niveaux de propreté, de stérilité, et de compatibilité chimique requis pour chaque domaine, afin de répondre précisément aux standards de chaque type de produit ou environnement.

1- Définition des besoins

i. Organisation :

Se trouvant dans le référentiel d'un site de production pharmaceutique, le laveur-désinfecteur doit répondre aux critères qualité définis dans les différents textes. On se basera notamment sur la réglementation AFNOR.

Notre laveur se trouvera dans un laboratoire de contrôle qualité et sera donc dédié à de la verrerie analytique. Il lavera des instruments fragiles et de mesures précises, qui ne devront pas voir leur matière ni leur volume s'altérer.

Un laboratoire de contrôle qualité est composé de deux pôles :

- **Microbiologique** : permettant de contrôler la présence de germes et de potentiels agents pathogènes ;
- **Physico-chimie** : réalise les analyses assurant la qualité des matières premières au produit fini.

Le laveur-désinfecteur dans le cas présent ne lavera que la verrerie du laboratoire physico-chimie, il n'est donc pas amené à laver de la verrerie souillée par la pratique microbiologique. La désinfection, bien qu'une fonctionnalité du laveur-désinfecteur ne sera donc pas traitée ici.

De plus, la production et les analyses réalisées chez DELPHARM Tours n'étant pas des produits vivants ou issus du vivant, les exigences concernant les biotechnologies ne seront également pas pertinentes. La taille et la quantité de verrerie à laver seront également à prendre en compte.

En résumé, le Tableau III définit les besoins du laveur-désinfecteur au sein du laboratoire de contrôle qualité physico-chimie chez DELPHARM Tours.

Tableau III: Définition des besoins concernant le laveur-désinfecteur

Environnement	Caractéristiques	Contraintes
Zone	Prendre en compte l'installation	Arrivée des différentes boucles d'eau disponibles (eau dure, eau déminéralisée, eau chaude), de l'air et l'évacuation
Fabricant de formes liquides	Substances de synthèses chimiques	Il n'est pas nécessaire de prévoir des contraintes liées à la contamination ni des problématiques liées à la coagulation, à la dégradation des protéines ou à leur lyse.
Pharmaceutique	Respect des BPF : Assurer la sécurité des utilisateurs Optimiser la qualité Permettre une traçabilité	Réglementation exigeante afin de permettre la production de médicaments de la meilleure qualité possible.
Physico-chimie	Recherche de traces pour les analyses précises	Le nettoyage doit être efficace de manière à ne laisser aucun résidu. Il n'est cependant pas nécessaire de rechercher des germes dans la verrerie analytique, la désinfection ne sera donc pas un aspect majeur dans le choix du laveur
Verrerie	Instruments fragiles Volumétrie précise	Risque de détériorer le matériel si détergent trop concentré : l'utilisation d'une pompe de prélèvement automatique nous affranchirait de ce risque. Risque de modifier le volume si chaleur trop élevée : il sera important de rester en-dessous des 65°C-70°C pour le lavage.

ii. La réglementation AFNOR et les laveurs-désinfecteurs

La norme ISO 15883-1 nous détaille les exigences générales auxquelles le laveur-désinfecteur devra se prêter. Elle est un bon support pour la rédaction du cahier des charges.

“Les spécifications de performance doivent être atteintes par un cycle standard sous le contrôle d’un automate et incluant, lorsque cela est approprié, les phases suivantes :

- le nettoyage,
- la désinfection,
- le rinçage,
- le séchage (si cela est approprié).

Lorsque cela est approprié, deux ou plusieurs des phases spécifiées ci-dessus peuvent être réunies en une seule.” **(Généralités, Point 4.1.3)**

Il est donc nécessaire de bien sélectionner le ou les programmes de nettoyage qui seront utilisés en routine afin de les qualifier avec pertinence.

Il est également décrit dans cette norme **(4.1.4)**, qu’il est nécessaire de s’assurer durant le cycle, du respect des consignes et que toute variation de température ou de pression ou de concentration en produit chimique soient comprises dans les limites spécifiées par le fabricant. Cela fait partie des critères à respecter lors de la qualification.

Il est défini au **point 4.1.9** qu’au cours des phases de rinçage final et de séchage, l’environnement au contact des charges (ici la verrerie analytique) doit être d’une pureté suffisante précisée par le fabricant afin de ne pas altérer le caractère propre de la verrerie ni compromettre leur utilisation ultérieure. Il ne doit donc rester aucune souillure ni aucune trace de détergent ni sur les charges, ni sur son environnement. A noter qu’il est également essentiel que la qualité des matériaux utilisés soit suffisante afin d’assurer qu’il n’existe aucun risque de relargage et que la cuve du laveur ainsi que les différents composants entrant en contact avec les solvants et l’air ne présentent aucun risque de pollution pour la verrerie.

Les matériaux utilisés lors de la conception du laveur-désinfecteur doivent présenter des surfaces lisses et faciles à nettoyer, et ne doivent présenter aucune fuite. Ils doivent tolérer les contraintes thermiques, mécaniques et chimiques d’une utilisation normale, et résister à l’abrasion (« usure par frottement » d’après le dictionnaire « Le Robert ») afin de n’avoir aucune interaction avec les charges que le laveur doit nettoyer. Ces points seront à vérifier lors

de la qualification d'installation (QI). **(5. Exigences mécaniques et de procédés, point 1 "Matériaux")**

Les portes de chargements / déchargements sont également réglementées, elles doivent être munies de joints permettant d'éviter toute fuite du laveur lorsqu'il est fermé, et présenter un système de verrouillage jusqu'à la fin du programme de nettoyage (les détails et réglages des systèmes de verrouillages devront être présentés par le fournisseur).

Il doit être impossible de lancer un programme lorsque la porte est ouverte. **(Point 5.4)** Ces points seront également à vérifier lors de la qualification d'installation et qualification opérationnelle (QI/QO).

Les systèmes de dosage (ici les pompes et cannes de prélèvement) doivent permettre d'ajuster tous les détergents. Ils doivent également indiquer lorsque la quantité de produit est insuffisante pour lancer un cycle. **(Point 5.7 - Systèmes de dosage)**

Le laveur doit être équipé de coupe-circuits permettant d'éviter le dépassement de température afin de protéger la charge contre une exposition à des températures excessives. **(Point 5.8 Protection thermique de la charge)**

Concernant les Data-Integrity et la traçabilité, le laveur-désinfecteur doit permettre un enregistrement et une vérification des conditions spécifiées atteintes lors du programme (température, temps, pression etc..). **(Point 5.11 Vérification du procédé)**

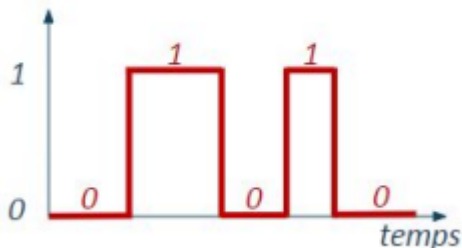
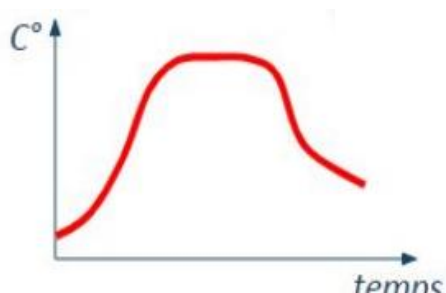
Si un défaut survient pendant le programme, le laveur-désinfecteur doit le signaler et restreindre l'accès à la charge.

L'équipement doit également présenter les indicateurs suivants au niveau du chargement :

- Tout état d'erreur ;
- Nom du programme en cours ;
- Nombre de cycles ou d'heures de fonctionnement ;
- La caractère "terminé" du programme ;
- L'alerte concernant la quantité insuffisante de détergents.

De plus, le Tableau IV présente les différents points de réglementation à appliquer à l'ensemble des différents indicateurs présents sur l'écran et enregistrés.

Tableau IV: Réglementation régissant les différents indicateurs du laveur

Indicateurs	Réglementations
5.13 Température	Le résultat doit être : - Numérique (Figure 11[19]) : fonctionne à partir de deux valeurs 0 ou 1 pour en faire une information.  Figure 11 : Représentation d'un signal numérique - Ou analogique (Figure 12[19]) : mesure une infinité de valeurs variantes dans le temps  Figure 12 : Représentation d'un signal analogique - être gradué en degrés Celsius La mesure de la température doit présenter une exactitude de 1°C entre 10°C et 99°C.
5.14 Pression	- être numérique ou analogique - être graduée en bar ou kPa - précision +/- 5 kPa ou 0,05 bar - comporter une échelle de valeur de sorte à ce que la pression d'utilisation normale soit située à 80% de la capacité de mesure
5.15 Temps	La mesure de temps doit permettre une exactitude et une reproductibilité d'un ordre de grandeur supérieur aux intervalles qu'il est censé chronométrer. Le résultat de la mesure doit être gradué en secondes ou en minutes. Cette mesure doit présenter une précision de +/- 2,5% si le temps est inférieur à 5min et 1% au-delà.

5.16 De Cycle	Le laveur doit indiquer visuellement : • la phase du cycle atteinte lors de son programme de nettoyage ; • le nombre de cycle (qui ne doit pas être réinitialisable par l'opérateur). Il doit enregistrer : • la température de l'eau et de l'air dans chaque cuve, à chaque phase du cycle ; • le volume de chaque produit chimique introduit ; • la température de chauffage des différents éléments ; • la pression de l'eau ; • la conductivité de l'eau de rinçage (pour traces de détergents). L'enregistrement doit être permanent.
----------------------	--

Tous ces points seront alors à définir comme les besoins du laboratoire auprès du fournisseur.

iii. Concernant le nettoyage : norme AFNOR 15883-1

De la même manière, le nettoyage (en plus du laveur-désinfecteur) est soumis à une norme AFNOR. Elle définit les différents cycles du nettoyage :

- Le nettoyage :
 - La phase de rinçage : dans le cas de notre utilisation (définie ci-dessus), la température de l'eau ne doit pas dépasser la température spécifiée afin de ne pas abîmer la verrerie (de 65°C à 70°C selon le fournisseur de verrerie) - **4.2.2.**
 - La phase de lavage : Les températures minimales et maximales d'utilisation normale des détergents doivent respecter les spécifications fabricants desdits détergents - **4.2.3.**
- Le rinçage : il doit assurer une diminution de la concentration des produits chimiques utilisés lors du nettoyage précédemment réalisé selon les critères émis. - **4.4**
- Le séchage : il doit permettre d'éliminer l'humidité des surfaces présentes sur la charge. - **4.5.** Le séchage strict, bien que nécessaire en milieu microbiologique afin d'éviter de favoriser la pousse de germes en milieu humide, n'est pas requis pour la verrerie en physico-chimie analytique et peut être appliqué selon les besoins, contrairement aux exigences en microbiologie où l'asepsie totale est essentielle.

Il est donc nécessaire de vérifier ces paramètres lors des échanges fournisseurs, et lors de la qualification d'installation (QI) et de la qualification opérationnelle (QO).

Voici les documentations devant être fournies par le fabricant du laveur-désinfecteur :

- Description des différents programmes ;
- But pour lequel le laveur-désinfecteur est conçu ;
- Le type de produit à nettoyer ;
- Les produits chimiques nécessaires à ce procédé.

B : Exigences réglementaires concernant la qualification

Les Bonnes Pratiques de Fabrication nous donnent des indications concernant les différentes étapes de qualification d  quipement (Annexe 15 point 3.1) : “Les activités de qualification doivent prendre en compte l’intégralité des étapes, depuis le développement initial du cahier des charges de l’utilisateur jusqu’à la dernière utilisation des équipements [...]”.

Plusieurs éléments sont requis à la qualification d’un équipement :

- **Cahier des Charges Utilisateur (CCU)** : il permet d’établir les besoins et contraintes au sein du laboratoire pour l’équipement spécifié. C’est un échange avec le fournisseur, il favorise la définition de ce qui conviendra le mieux au client (ici le laboratoire de contrôle qualité). Il doit, lors de sa rédaction, s’assurer que tout risque soit “réduit à un niveau acceptable”. Il sera le point de référence de toutes les étapes de qualification et validation. Il est donc indispensable de bien le construire afin de n’omettre aucun paramètre pouvant nuire à la sécurité et la qualité de son utilisation.
- **Qualification de Conception (QC)** : elle documente la conformité aux BPF lors de la conception de l’équipement. Il est nécessaire de s’assurer de cette bonne traçabilité.
- **Test d’Acceptation Usine/ Test d’Acceptation sur Site (TAU/TAS)** :  tape non obligatoire mais qui a pour objet la vérification globale de l’équipement, ils peuvent être réalisés chez le fournisseur ou sur site directement. Ils viennent compléter les tests de qualification afin de garantir la satisfaction client. Ils sont plus généralement réalisés sur des équipements intégrant une technologie complexe ou nouvelle. Les tests réalisés, d’après les BPF n’auront pas besoin d’être reproduit sur site avec les procédures de QI/QO uniquement si le transport et l’installation sont confirmés sans impact sur sa fonctionnalité.”

- **Qualification d'Installation (QI) :** Qualifier l'installation du laveur-désinfecteur permet d'assurer qu'il peut fonctionner correctement dans l'environnement dans lequel il est. Cela correspond aux différentes alimentations et évacuations (eau, électricité, air...), à la conformité de l'installation selon les critères prédéfinis par le client et le fournisseur, des exigences de maintenance du fournisseur, de l'étalonnage des instruments de mesure ainsi que de la vérification des matériaux de construction.
Elle est requise par les BPF, Annexe 15, Point 3.8 " *La qualification de l'installation (QI) doit être effectuée sur les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes*".
Elle doit comporter, de manière non exhaustive au moins les éléments suivants (ces éléments seront plus amplement détaillés dans l'exemple de Delpharm Tours) :
 - Une vérification de la bonne installation des composants, de l'instrumentation, des canalisations, etc... par rapport aux schémas techniques et aux spécifications. Cela se traduit par exemple par la bonne installation des hélices dans la cuve conformément aux spécifications techniques de l'équipement (composants) ; les capteurs de températures sont correctement positionnés et câblés (instrumentation) ; les tuyaux d'évacuation sont installés selon la bonne orientation, le diamètre est approprié et les connexions assurées (canalisations).
 - Une vérification de la bonne installation concernant les différents critères définis ensemble (par exemple via les différents raccordements à l'eau : purifiée, dure, chaude ; ou encore la sécurité via l'arrêt d'urgence).
 - La collecte des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre et des recommandations de maintenance du fournisseur : Vérification de la présence et de la conformité des documents fournis par le fabricant, incluant les instructions de fonctionnement, les recommandations de maintenance, ainsi que les schémas des réseaux d'eau et d'électricité nécessaires à l'utilisation et à la maintenance de l'équipement.
 - Documentation de l'étalonnage des instruments utilisés lors de la QI (débitmètres, chronomètres, éprouvettes, thermomètres, etc...)
 - Documentation garantissant la qualité des matériaux de construction (type d'inox, de plastique non relarguant, etc...)

La QI permet d'assurer que l'équipement installé est en condition pour fonctionner dans son environnement.

- **Qualification Opérationnelle (QO)** : La QO doit démontrer le fonctionnement de l'ensemble des composants qui le constituent tels qu'ils sont censés fonctionner, de manière indépendante et ensemble, c'est-à-dire leur capacité à réaliser leur fonction. Cette qualification est également requise par les BPF. (Annexe 15, Point 3.10)

Il y est également inscrit qu'elle peut suivre la QI, ou bien la compléter en les réalisant simultanément. Cette qualification comporte différents tests afin de balayer les limites d'utilisation de l'équipement. Elle est la seconde étape de la qualification, normalement réalisée après ou en parallèle de la QI selon la complexité de l'équipement, on parle alors de QIO. De la même manière, les BPF énumère les éléments que la QO doit comporter :

- Les tests réalisés, permettant de garantir le bon fonctionnement du système selon les spécifications fournisseurs. Cela correspond au bon fonctionnement de tout ce qui a été mis en place lors de la QI : la température de consigne est atteinte lors du programme, la sonde réagit correctement à la température, le cycle se lance et s'arrête sur commande par exemple.
- Test des limites inférieures et supérieures de fonctionnement de l'équipement, afin d'assurer le bon déroulement de n'importe quel programme, même s'il a été modifié manuellement par les administrateurs.

La QO permet d'évaluer la conformité de fonctionnement de l'équipement, selon les spécifications fournisseurs.

- **Qualification de Performance (QP)** : La Qualification de Performance est la dernière étape de validation de l'équipement, effectuée après la Qualification d'Installation (QI) et la Qualification Opérationnelle (QO). Elle est réalisée une fois l'équipement installé et fonctionnel, en vérifiant son bon fonctionnement pour l'usage du client à travers différents tests couvrant toute la gamme de fonctionnement du procédé visé. La QP garantit l'efficacité et les performances de l'équipement et peut, si nécessaire, être

menée en parallèle de la QO ou de la validation. Les éléments à documenter pour cette qualification sont les suivants :

- o Réalisation de tests en situation d'utilisation de l'équipement dans des conditions proches de la routine, s'assurant du fonctionnement de l'appareil selon les besoins du client (ici par exemple, une charge de verrerie la plus remplie possible, avec un produit simulant une matière difficile à nettoyer) ;
- o Les tests doivent couvrir la gamme de fonctionnement du procédé visé, ils doivent donc être cohérents avec l'utilisation en routine et les besoins du laboratoire.

La qualification de performance assure donc que l'équipement choisi est qualifié et convient aux niveaux d'exigences spécifiés. Si menée à bien, elle doit permettre d'établir les procédures et modes opératoires ainsi que la maintenance préventive (qui seront des prérequis à la mise en utilisation en routine de l'équipement).

Ces éléments de qualification doivent donc être document s, afin d'en avoir une bonne traçabilité et de s'assurer de la pertinence des tests réalisés, ainsi que de la conformité des résultats obtenus. Cela est renseigné dans un rapport de qualification.

En résumé, ces étapes de qualification et ses prérequis (CCU, TAS/TAU, QC) garantissent que l'équipement, ses composants et instruments sont fonctionnels et installés conformément aux spécifications ainsi qu'aux exigences réglementaires. Elles assurent sécurité et qualité du processus de nettoyage.

2- Prérequis au déroulement de la qualification :

L'installation de tout équipement en environnement pharmaceutique est r glement e et doit être documentée afin de pouvoir y assurer la qualité, et cela s'applique bien évidemment au laboratoire de contrôle qualité, où l'analyse est des plus précise et exigeante.

Dans le cas ici, d'un laveur-désinfecteur, la qualité de chaque analyse via la propreté de la verrerie est en jeu. La conformité de chaque analyse réalisée au laboratoire influe directement sur la libération de matières premières et de certificats d'analyse. La personne chargée de cette

libération doit pouvoir faire confiance en tout le processus lui permettant de valider ou non ces lots.

Il est donc important d'avoir un nettoyage qualifié et reproductible.

B : Déroulement : l'exemple de DELPHARM Tours

Lors de mon alternance chez DELPHARM Tours, j'ai eu l'occasion de suivre et travailler sur la qualification du laveur-désinfecteur.

1- Présentation de l'entreprise :

i. DELPHARM

Le groupe exploitant DELPHARM propose de nombreuses formes galéniques : liquides stériles et non-stériles, solides, semi-solides et biotechnologies. Il allie une expertise de développement r glementaire afin de supporter de nouveaux produits pharmaceutiques et exigeance lui permettant d'atteindre productivité, réactivité et flexibilité dans le respect des critères qualités les plus r glement s afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité de chaque formule.

ii. DELPHARM Tours

Le site de DELPHARM Tours est spécialisé dans la fabrication de produits de santé sous forme liquide tels que des flacons aseptiques ou des solutions délivrées en gouttes buvables, solutions injectables (ampoules et flacons), aseptiques. Les formes liquides stériles et non stériles présentent des enjeux de qualité et de sécurité adaptés à leurs utilisations spécifiques. Pour les formes stériles, comme les solutions injectables, il est essentiel d'assurer une asepsie totale afin de prévenir toute contamination microbienne, ce qui requiert des conditions de fabrication strictes en environnement contrôlé. En parallèle, la stabilité et la pureté de ces solutions sont surveillées avec rigueur pour garantir leur efficacité et leur innocuité.

Les formes non stériles, telles que les gouttes buvables ou solutions externes, posent des exigences différentes mais non moins critiques. Elles nécessitent un contrôle qualité rigoureux pour assurer la stabilité du produit, la bonne dissolution des principes actifs et la compatibilité avec les matériaux de conditionnement.

iii. Le laboratoire de contrôle qualité

Au sein d'une entreprise pharmaceutique, le laboratoire CQ réalise l'ensemble des tests justifiant la qualité du médicament, de la matière première utilisée lors de la fabrication des produits jusqu'aux produits finis en passant par la qualité de l'environnement.

La qualité des matières premières est la base de la production d'un produit de santé. Les tests réalisés concernent toutes les matières premières : éléments chimiques, eau et articles de conditionnement. L'analyse des produits finis (concentration, analyse des impuretés, ...) fait partie du processus permettant la libération des produits.

Dans cette partie, seront détaillées les différentes étapes de l'acquisition d'un laveur-désinfecteur au sein du laboratoire.

2- Déroulement de la qualification :

i. Rédaction du cahier des charges

Lors de la rédaction de ce document, le client doit fournir plusieurs informations au fournisseur (AFNOR) :

- Les types d'eau auquel le laveur-désinfecteur doit être conforme ;
- Les dimensions intérieures requises pour le laveur ;
- Le type d'enregistrement souhaité ;
- Les températures ambiantes attendues ;
- La distance autorisée de l'arrêt d'urgence ;
- Les canalisations et raccordements au système électrique.

Cette liste est non exhaustive et à titre d'exemple mais le client doit s'assurer de certains de ces paramètres afin de permettre l'installation du laveur-désinfecteur.

Il a été nécessaire d'assurer que le CCU est en adéquation avec les réponses du fournisseur concernant les différentes demandes décrites, et conformément aux réglementations BPF.

Ce cahier des charges permet en effet la description des besoins du laboratoire et les rend compréhensibles et clairs auprès du fournisseur. L'étape suivante a donc été la validation de la

demande d'achat de cet équipement. Le laveur-désinfecteur choisi n'étant ni nouveau sur le marché, ni ne présentant un système à la technologie complexe, il n'est pas obligatoire de réaliser de TAU/TAS.

Afin d'anticiper l'arrivée de l'équipement sur site, et pour son installation, il est important de prendre connaissance des instructions d'installation ainsi que des dimensions de celui-ci, sa charge et l'espace nécessaire à sa fonction. Il est également nécessaire de prendre en compte les détails suivants :

- Le volume d'eau utilisé par cycle ;
- Le débit maximal d'eau évacuée et sa température maximale ;
- Les valeurs maximales de dureté, de pH et de conductivité de l'eau ;
- La chaleur transmise à l'environnement lors de son fonctionnement ;
- Les types de portes afin de prévoir un espace suffisant ;
- La déviation maximale acceptable par rapport à un plan horizontal.

Lors de son intervention, le fournisseur doit également fournir certaines documentations, une attention particulière devra être portée à la présence :

- D'une instruction pour l'utilisateur comprenant au moins,
 - Le type de charge,
 - Les configurations possibles de charge,
 - Le mode opératoire de chargement,
 - Le volume total de la cuve,
 - Les instructions de purge,
 - Les instructions en cas de dysfonctionnement.
- De la capacité de chargement,
- D'un manuel d'entretien,
- Du type de garanti offerte.

ii. QI / QO

Lors de cette QI/QO, les opérateurs du fournisseur en charge des qualifications ont pu, à l'aide du rapport de QI/QO rédigé par le fournisseur, dérouler les tests suivants et présenter les

certificats nécessaires (par exemple, les capteurs de température peuvent être classés tolérance 1 ou conformes à la CEI60584, ...).

Par exemple, dans le cas de la QI/QO du laveur-désinfecteur au laboratoire de contrôle qualité chez DELPHARM Tours, voici quelques tests et documentations qui ont pu être réalisés lors de cette qualification :

- certifications des matériaux utilisés, des instruments (étalonnage et qualification),
- tests d'ouverture de porte,
- test de quantité de détergent, de conductivité, etc....
- test des sondes et des volumes , débitmètre etc...

Les résultats de chaque test ainsi que la présence et la conformité de chaque document sont renseignés dans ce rapport de QI/QO. Cette qualification permet une première découverte du fonctionnement du laveur-désinfecteur et une approche en amont de sa qualification, ainsi qu'une compréhension approfondie de ses fonctions (sondes de températures, cannes de prélèvement, ...).

Une fois la QI/QO réalisée, et le rapport signé et approuvé, il est possible de passer à la qualification de performance.

iii. QP

La qualification de performance rappelons-le, étant adaptée à l'utilisation de l'équipement pour le client, peut être défini par le service utilisateur. C'est ce qui a été réalisé ici. La performance doit être mesurable, on peut alors utiliser différents moyens de mesure ou d'indicateur. Un indicateur reconnu (notamment par A3P "Association des Produits Propres et Parentéraux") est le test à la Riboflavine.

iv. Test à la riboflavine

a: la riboflavine

La Riboflavine ou vitamine B2 (Figure 13) joue un rôle important dans la transformation des aliments simples (glucides, lipides et protéines) en énergie. Elle intervient dans le métabolisme de réparation des muscles. Elle est prescrite en cas de carences.

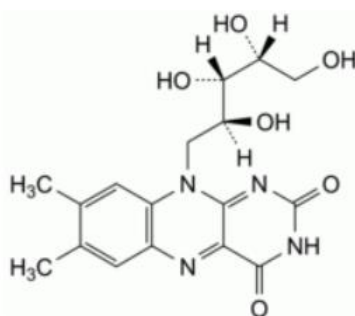


Figure 13 : Structure chimique de la Riboflavine

La Riboflavine est également une molécule connue pour sa fluorescence. Elle possède plusieurs groupements chromophores qui lui confèrent cette capacité (cf. structure chimique). En plus de sa fluorescence intéressante, elle est peu soluble dans l'eau, ce qui nous permettra de réaliser un premier essai de nettoyage avec une solution :

- difficile à nettoyer car définie comme peu soluble selon la Pharmacopée Européenne (Annexe 2 : Tableau de solubilité selon la Pharmacopée Européenne),
- possédant une bonne détectabilité (fluorescente).

Ces caractéristiques en font une molécule de choix pour ce genre de test.

b : concept

Le test à la Riboflavine permet dans le cas présent d'évaluer la capacité hydraulique du laveur-désinfecteur. Le but est de démontrer le bon nettoyage de plusieurs charges (ici de verrerie analytique), sur plusieurs niveaux ainsi que de l'ensemble de l'intérieur de la cuve du laveur. Il permet de démontrer :

- L'efficacité du nettoyage : la Riboflavine étant une molécule peu soluble et le solvant principal choisi est l'eau, cela représentera une situation de souillure difficile à éliminer,

- Les conditions de nettoyage dans la cuve et les charges : l'ensemble des cuves et les différents types de charges seront testés.

Une solution de Riboflavine (0,2g/L) est pulvérisée sur l'entièreté de la verrerie analytique choisie pour tester différents types de charge, ainsi que sur l'intérieur de la cuve du laveur-désinfecteur. Différents types de charge ont été définis afin de représenter au mieux une utilisation en routine et avec des charges les plus encombrées possibles pour mimer une situation la plus chargée possible. Les charges testées sont présentées en Annexe 1 : Types de charges représentant une utilisation en routine. Un cycle d'utilisation standard choisi pour la routine a été utilisé pour évaluer la performance de nettoyage de chaque charge, c'est ce programme qui sera qualifié et utilisé pour la validation de nettoyage. Une fois le programme de nettoyage terminé, la verrerie et l'intérieur de la cuve ont été finement inspectés à l'aide d'une lampe UV, à la recherche de fluorescence résiduelle.

c :Résultat

Après avoir testé les différents types de charge, représentatif de l'utilisation en routine, aucune ne présentait de fluorescence résiduelle, potentiellement signe de performance inadaptée. Ce test a donc permis d'autoriser son utilisation en démontrant la capacité du laveur à nettoyer.

3- Requalification

Conformément aux exigences de la norme AFNOR 15883-1, un processus de requalification de l'équipement à une fréquence prédéfinie et justifiée doit être mis en place dans les cas suivants :

- en cas de modification du programme ou du cycle de nettoyage,
- si le nettoyage montre des défauts ou n'est plus acceptable,
- ou si des modifications impactant le fonctionnement global du laveur-désinfecteur sont effectuées.

En fonction de la nature de l'incident ou de la modification, il peut être nécessaire de reprendre tout ou en partie les étapes de Qualification d'Installation (QI), de Qualification Opérationnelle (QO) ou de Qualification de Performance (QP).

C : L'utilisation en routine : une nouvelle organisation

L'installation d'un équipement implique aussi d'anticiper l'évolution de l'organisation qu'il va apporter, ainsi que le mode opératoire permettant son utilisation (procédure d'utilisation).

1- Une nouvelle structure organisationnelle

L'emplacement pensé pour le laveur-désinfecteur ne se trouvait pas au sein du laboratoire mais dans une pièce dédiée, appelée "laverie".

i. Gestion des flux de verrerie et de personnes :

Comme évoqué précédemment, le nettoyage de la verrerie était initialement intégralement réalisé à la main. Cette nouvelle organisation impliquant un nettoyage automatique et non plus un nettoyage à la main, réalisé par chaque technicien et à chaque paillasse, va mener à de nouveaux déplacements, de la verrerie mais également des techniciens.

La Figure 14 représente la procédure appliquée avant l'utilisation du laveur-désinfecteur :

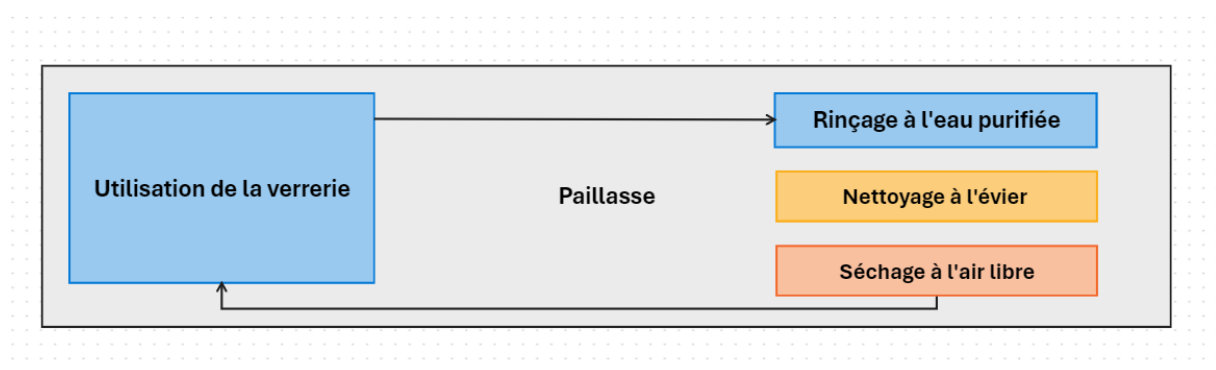


Figure 14: Organisation du flux de verrerie

Il est donc optimal de s'assurer que la capacité de stockage des rangements permette un roulement de la verrerie propre et un espace adapté à la quantité de verrerie propre. Le besoin d'augmenter la capacité de stockage a été étudié et sera donc testé en routine.

Cette gestion des flux doit bien sûr être réalisée selon les Bonnes Pratiques de Fabrication. Il y est précisé, que le flux de “mat res” (ici la verrerie) et du « personnel » (ici les techniciens) doit être conçu de manière à éviter les confusions et la contamination. C’est donc l’occasion de revoir le flux global au sein du laboratoire, il existe un outil permettant de mener à bien cet exercice, le 6S. Cet outil sera explicité ultérieurement.

Les confusions et contaminations possibles dans le cas d’un laboratoire de contrôle qualité sont liées au risque de confusion entre de la verrerie propre et de la verrerie sale. Une délimitation et séparation de la verrerie propre de la sale est donc requise. Ainsi, la laverie ou zone de nettoyage doit être scindée en une zone “sale” par laquelle entrera la verrerie souillée et une zone “propre” de la même manière, qui permettra le déchargement de la verrerie propre du laveur-désinfecteur et son acheminement vers la sortie de la laverie. Ces zones doivent être identifiées à l’aide de marquages clairs et indélébiles afin d’éviter toute confusion quant à l’état propre ou sale de la verrerie.

Le nouveau flux de verrerie mis en place sera donc le suivant et est représenté sur la Figure 15 :

Utilisation de la verrerie par les techniciens qui devront rincer leur vaisselle avant de la disposer dans des bacs identifiés comme “sales” déposés sur leur paillasse. A plusieurs reprises, les bacs de chaque paillasse seront ramassés sur un chariot, acheminant la verrerie jusqu’à la laverie. La verrerie sera alors chargée dans le laveur-désinfecteur ou stockée en cas de manque de place dans le laveur. Le programme sera alors lancé.

Une fois le programme de nettoyage terminé et la verrerie inspectée visuellement, elle sera déchargée et récupérée dans des bacs identifiés “propres” avant d’être rangés dans leur zone de stockage.

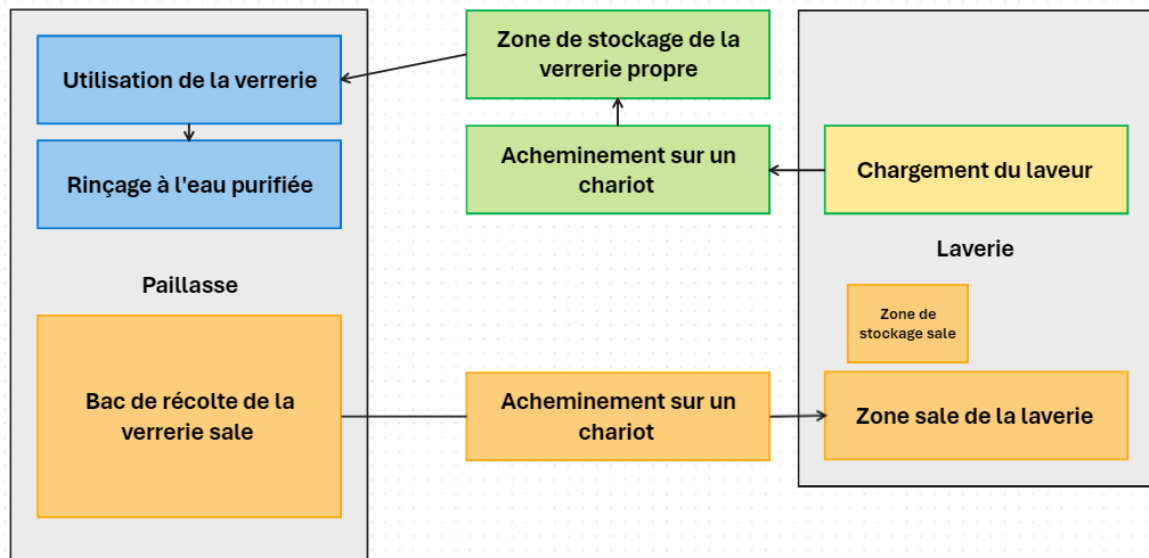


Figure 15 : Représentation du nouveau flux de verrerie

ii. Organisation 6S de la zone :

Comme évoqué précédemment, le 6S est un outil permettant d'orchestrer une réorganisation étape par étape. L'organisation des locaux, doit également permettre d'éviter les confusions et les contaminations. En plus de la séparation en zones propres et sales, des rangements doivent être prévus afin de stocker de manière claire et reproductible les instruments.

Pour ce type d'organisation, le "Lean 6S" entre en jeu. Ce système vise à établir et maintenir un niveau convenable et durable de sécurité dans un espace de travail.

Les 6S, correspondants à 6 étapes à mettre en place pour garantir cette sécurité [20]:

1- **Sélectionner** : ou trier, vise à réduire le désordre et à sélectionner les outils de travail essentiels pour rester efficace et ne pas s'égarer ou être distrait par un "trop d'information". Ce tri peut être mis en place par un système de fréquence d'utilisation et d'importance (Figure 16).

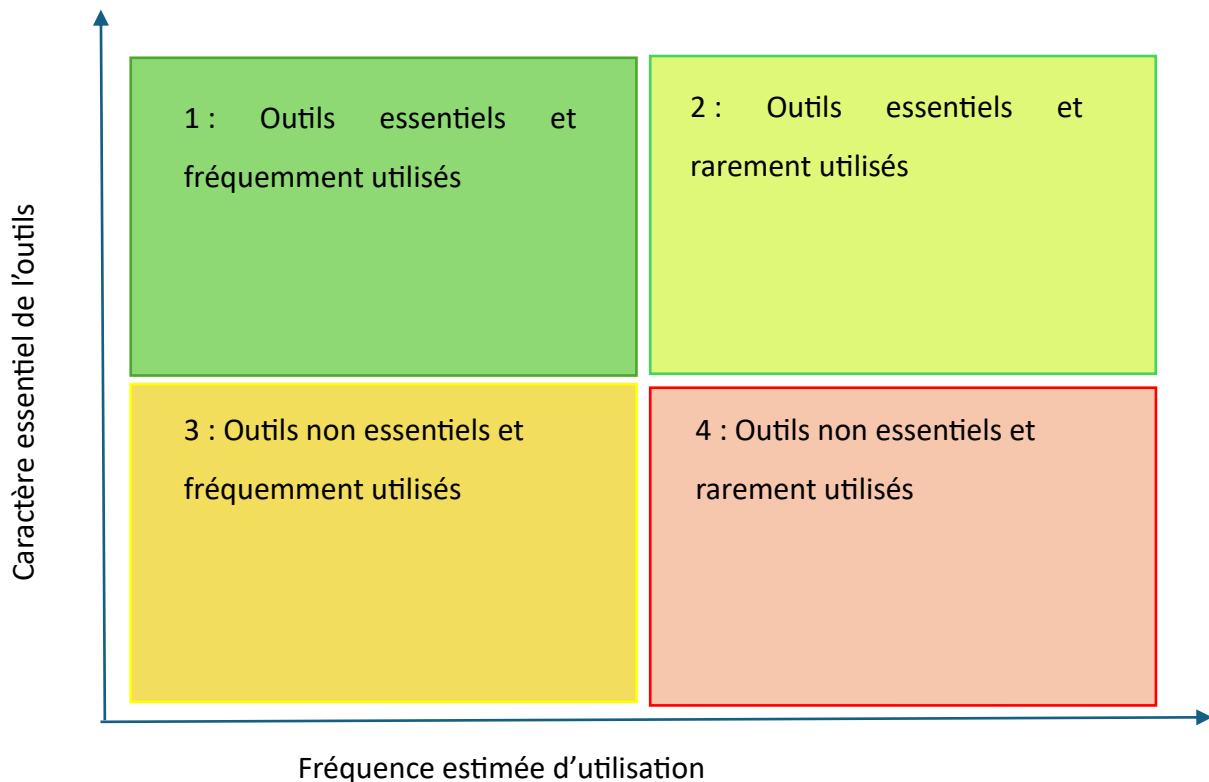


Figure 16 : Matrice de décision

Plus l'outil est essentiel à l'exercice de la profession, plus il sera nécessaire de le conserver, et plus il sera utilisé fréquemment, plus il sera pertinent de le garder également. Par exemple un technicien aura besoin :

- de crayons : essentiels et fréquemment utilisés (zone 1), il doit garder de quoi écrire sur la verrerie, sur son cahier ou remplir ses certificats d'analyse et donc en avoir constamment à proximité,
- d'un extincteur : essentiel mais non fréquemment utilisé (zone 2). Malgré le manque d'utilisation, il est indispensable qu'il se trouve à proximité en cas d'urgence, pour réduire les dégâts de l'incident,
- d'un vortex: fréquemment utilisé (zone 3) mais remplaçable par un autre type d'agitation (manuelle, ultrasons, etc...),
- d'un ballon à azote : non essentiel et rarement utilisé selon l'activité du laboratoire de contrôle pharmaceutique (zone 4), il peut ne pas le garder sur son plan de travail sans que cela nuise à son exercice.

On peut donc dans notre cas faire en sorte que certains tests soient replacés dans le laboratoire pour libérer les paillasse de la laverie.

2- **Situer** : attribuer un emplacement à chaque instrument et de manière logique afin de maximiser l'accessibilité et l'espace.

En effet, il sera plus efficace d'attribuer un emplacement à un instrument qui est rangé à un endroit stratégique lors de son utilisation. On peut mettre en place l'élimination et l'étiquetage d'emplacements des différents modules pour faciliter l'identification et le rangement des différents modules utilisables.

Afin d'optimiser ces emplacements, on peut étudier les déplacements des techniciens au sein d'une zone ou d'une paillasse à l'aide d'un outil appelé diagramme « spaghetti ». Il permet de visualiser les emplacements d'outils qui pourraient être améliorés.

La Figure 17 [21] présente un exemple de diagramme spaghetti avant et après modification des positionnements des outils.

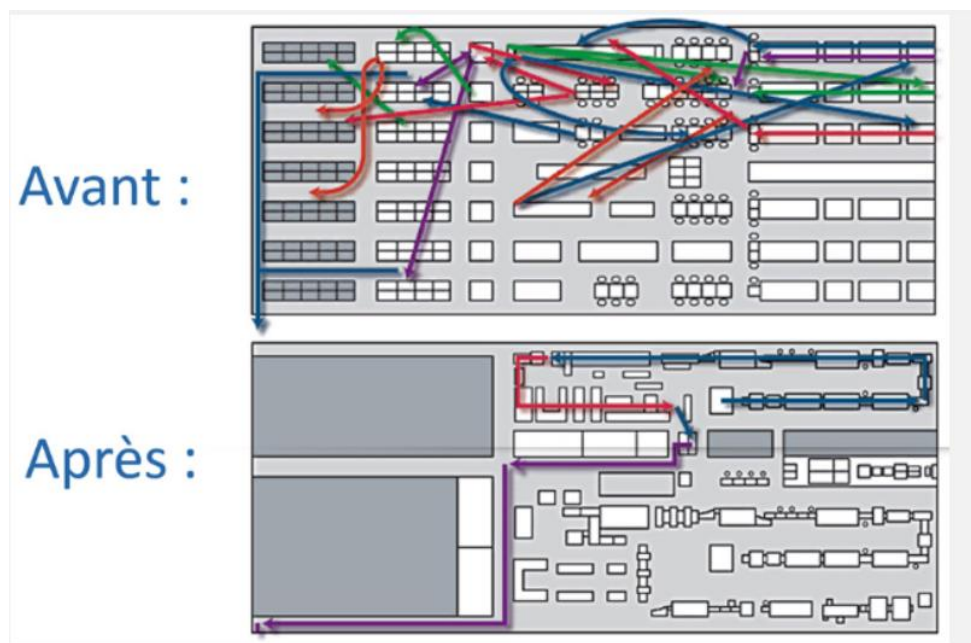


Figure 17 : Diagramme spaghetti

Une fois les emplacements de chaque instrument étudiés et optimisés, il est possible de « fixer » ces emplacements en les identifiant de manière pérenne afin de faciliter le

rangement. On peut par exemple scotcher au sol les différents éléments à positionner (Figure 18[22]).



Figure 18 : Identification des emplacements

3- **Soigner** : une fois le superflu éliminé et les équipements essentiels ordonnés, l'objectif est d'appliquer les pratiques de nettoyage et les mesures préventives permettant de garder propre l'espace de travail. On peut par exemple organiser du nettoyage de la zone par une société de nettoyage.

Cela peut aussi être réalisé via une procédure de nettoyage et la définition d'une fréquence.

4- **Standardiser** : cette étape vise à établir une norme de travail, si possible en ayant identifié les pratiques optimisées.

Cela peut être réalisé en affichant les bonnes pratiques pour chaque action si celles-ci sont simples, ou par l'écriture de procédures.

5- **Suivre** : pour s'assurer que les procédures standardisées sont respectées et appliquées systématiquement jusqu'à ce qu'elles deviennent un réflexe. Il est important de réaliser des formations auprès des personnes concernées ainsi que des rappels de formation, pouvant être suivies par des évaluations afin de vérifier la bonne compréhension de la procédure et de ces enjeux. Il est donc nécessaire de mettre en place des contrôles de l'application de la procédure.

6- **Sécurité** : consiste en l'identification des dangers potentiels et la mise en place de suivis préventifs afin d'assurer la sécurité du personnel lors de leurs activités professionnelles. Il est nécessaire de recenser l'établissement des risques auxquels seront exposés les opérateurs afin de fournir les meilleurs moyens de prévention possibles.

L'organisation de cette nouvelle zone doit donc être revue afin de respecter au mieux ces 6S. Cela concerne le rangement des différents modules du laveur, du stockage de ses détergents et le tri de tout ce qui n'est plus nécessaire dans cette zone. Une procédure prenant en compte le mode opératoire à suivre et les risques est également rédigée.

Une fois l'organisation de la zone accueillant le laveur-désinfecteur effectuée, les techniciens pourront l'utiliser dans les meilleures conditions.

3- Formation des opérateurs

Pour mettre en place l'utilisation en routine du laveur-désinfecteur, il est obligatoire d'avoir un personnel formé à son utilisation. Les BPF exigent que le fabricant assure la formation de tout son personnel, et particulièrement les personnes amenées à intervenir en zones de production, de stockage et au sein du laboratoire de contrôle. De plus, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées, une formation continue doit également être assurée et son efficacité périodiquement évaluée. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés, selon le cas, soit par la personne responsable du secteur, soit par un membre de l'équipe de l'assurance qualité.

Après rédaction de la procédure d'utilisation, une formation interne a été organisée. Chaque opérateur doit être capable de se connecter, charger et décharger le laveur-désinfecteur, ainsi que de lancer un cycle et connaître la démarche à suivre en cas d'anomalie. Une périodicité de la formation doit également être imaginée afin de maintenir le personnel formé. L'utilisation d'un nouvel équipement nécessite d'élaborer leur formation. Pour cela, un module de formation doit être réalisé, ainsi qu'une planification des temps réservés à la formation et celle des rappels de formation (pour le formateur ainsi que pour le personnel formé). Le module de formation peut être un support visuel permanent (type flyer) auquel les opérateurs pourront se référer en complément de la procédure en cas de doute sur l'utilisation de l'équipement, il

peut également se présenter comme un film, une affiche ou un diaporama, qui ne seront pas systématiquement laissées à disposition des utilisateurs après la formation. Si besoin est, il est possible de réaliser un test en fin de formation afin de vérifier que l'ensemble des techniciens soit correctement formé et ait compris les enjeux de la formation afin de respecter les BPF et les règles HSE.

Le rappel de formation doit également être anticipé dans les différents plannings. Il permet de maintenir un niveau de connaissance en continu du fonctionnement de l'équipement. Ce rappel est souvent réalisé annuellement mais peut être plus court si le risque associé à une mauvaise utilisation le justifie.

Le dernier prérequis à l'utilisation du laveur-désinfecteur en routine est la validation de nettoyage. Il est donc nécessaire de mettre en place une stratégie de validation permettant d'assurer le bon nettoyage de la verrerie analytique.

Partie III : Mise en place d'une stratégie de validation de nettoyage en laboratoire de contrôle qualité

La validation de nettoyage permet de garantir la qualité et la reproductibilité du nettoyage. Comme précisé précédemment, elle doit être particulièrement maîtrisée afin d'avoir confiance dans les procédés d'analyse utilisant de la verrerie analytique.

A : Principe et réglementation

1 - Définition

Le guide de la validation de nettoyage (GUI-0028[23]) indique que la validation des procédés de nettoyage vise à s'assurer que le procédé de nettoyage de l'équipement permet de réduire systématiquement les risques de contamination croisée dans le processus de fabrication de médicaments. Cette validation fournit des documents attestant qu'un procédé de nettoyage approuvé permet d'éliminer de manière reproductible les produits utilisés antérieurement, les sous-produits préoccupants ou les résidus d'agents de nettoyage pouvant résider sur l'équipement, afin que leurs teneurs soient inférieures aux limites scientifiquement établies en amont. Ces limites sont à évaluer en fonction de valeurs correspondant aux critères d'acceptation, qui sont déterminées par une évaluation toxicologique notamment.

Une validation de nettoyage permet donc d'attester l'efficacité et la reproductibilité d'un nettoyage. L'objectif est donc de démontrer que la méthode de nettoyage permet systématiquement de réduire les souillures à un niveau défini. Afin de démontrer un nettoyage reproductible, des équipements définis au préalable doivent être salis d'après un protocole établi en amont afin de pouvoir quantifier le pouvoir nettoyant.

2 - Réglementation

La validation de nettoyage liée aux processus et aux équipements de production est vastement décrite dans divers ouvrages, néanmoins elle n'est que peu abordée en ce qui concerne les équipements des laboratoires de contrôle qualité. Elle reste néanmoins une exigence r glementaire et doit être réfléchie de façon à n'omettre aucun paramètre critique.

La validation de nettoyage doit permettre de vérifier la capacité du laveur à nettoyer :

- Toute la verrerie ainsi que
- tous les produits,
- en tout point du laveur (“La validation du nettoyage doit être effectuée pour confirmer l’efficacité des procédures de nettoyage pour chaque équipement en contact avec le produit [...]”- BPF, Annexe 15, Point 10.1).

Les étapes de qualification d’installation, opérationnelle et de performances étudiées dans les parties précédentes, font partie intégrante de la validation de l’équipement – **ISO 15883-1 point 6.1.3.1**

La norme **ISO 15883- 1** précise également que la validation doit être effectuée sur tous les cycles d’utilisation, ou sur les cycles les plus courts car considérés comme des « worst-case » car plus rapide et potentiellement moins efficace, ayant un temps de contact réduit (Figure 1), validant par extension les cycles plus longs.

B : Prérequis à la Validation de Nettoyage

La validation de nettoyage (VN) nécessite certains prérequis :

- **La qualification des équipements** : Le rapport de qualification doit être disponible et la fréquence et les conditions de requalification correctement définies selon l’environnement et l’utilisation du laveur-désinfecteur. Ce rapport assure que l’équipement est correctement installé, fonctionne comme prévu et produit les résultats attendus sous les conditions d’installation réelles en routine.
- **La définition du nettoyage** : La stratégie du nettoyage devant être en accord avec les programmes de nettoyage qualifiés lors de la qualification, il est important de bien choisir les programmes à qualifier. Ces programmes de nettoyage doivent respecter les spécifications fournisseurs mais également s’adapter aux besoins de l’utilisateur. Il faudra donc prendre en compte le type d’équipement et la nature des produits à nettoyer.

- **La rédaction de la procédure de nettoyage** : Une fois la ou les méthode(s) de nettoyage choisies et définies, elles doivent être décrites afin que tout opérateur, en tout temps soit capable de comprendre comment lancer ce programme afin de mener à bien le nettoyage automatique.
- **La stratégie de validation** : Définir une stratégie de validation de nettoyage doit permettre de d assurer que la méthode de nettoyage donne en toutes conditions des résultats conformes aux spécifications et/ ou critères définis. Il s'agit de définir quels équipements et quels produits seront choisis lors des tests de validation ( quipement, et produits worst-case), dans le but d assurer le bon nettoyage de tous les équipements et produits du secteur concerné.
- **La formation du personnel** : Le personnel doit être habilité à la pratique analytique afin d'avoir la capacité de réaliser et d'analyser les résultats de la validation de nettoyage.
- **La définition des critères d'acceptation** : Les critères d'acceptations déterminés doivent permettre de garantir que la quantité en-dessous de ces critères n'altèrent pas les activités analytiques lors de l'utilisation de l'équipement. Ils dépendent donc du choix des produits retenus pour le souillage de la verrerie.
- **La documentation de la VN** : La validation de nettoyage doit être documentée afin d'assurer une traçabilité de ce qui doit et a été réalisé. Elle doit inclure :
 - Un Plan Directeur de Validation : il doit présenter la stratégie de validation et inclure des éléments définis dans les BPF, et décrits dans la partie concernant le Plan Directeur de Validation (page 84). Il décrit la stratégie et l'organisation de la validation.

- Un protocole de validation : qui permet de détailler le protocole à suivre afin de dérouler les différentes étapes des tests de validation de nettoyage définis dans le Plan Directeur de Validation
 - Un rapport de validation : afin de renseigner ce qui a été fait, ainsi que les résultats des différents tests. Il permettra de conclure sur la validation ou non du nettoyage.
-
- **Le choix de la méthode analytique** : La méthode analytique choisie va permettre d'étudier et d'analyser les r sids de produits après nettoyage. Il est donc nécessaire d'utiliser une méthode adaptée à la quantification du produit utilisé.

Une fois la méthode de quantification définie, il faut s'assurer que celle-ci est adaptée à l'usage prévu. Pour certifier l'utilisation de cette méthode, on réalise au préalable une validation de méthode analytique.

Une validation de méthode analytique inclut plusieurs éléments à vérifier : la spécificité, la linéarité, l'exactitude, la plage de concentration, la précision, la robustesse, les limites de détection et de quantification et la conformité du système. (ICH Q2(R2)[24])

➤ La spécificité :

Le test de spécificité permet d'assurer que la méthode est capable d'identifier préférentiellement l'analyte d'intérêt dans un échantillon pouvant contenir d'autres composants, elle comprend plusieurs essais :

- ✓ *L'identification* : la méthode doit permettre de différencier deux composés structurellement similaires, le test est réalisé sur des composants de référence potentiellement interférents, en espérant obtenir des résultats négatifs lors de leur identification.
- ✓ *Les impuretés* : les impuretés connues et normalement présentes dans la matière doivent également être identifiées.

➤ La Linéarité :

La linéarité est testée sur la substance active directement ou sur un mélange correspondant au produit fini. Elle est évaluée dans la plage de concentration définie par la gamme de

concentration. Elle est évaluée par des méthodes statistiques comme le calcul de la régression linéaire par la méthode des moindres carrés.

➤ L'exactitude :

Elle est évaluée à travers deux essais quantitatifs, dans l'intervalle de travail défini par la gamme de concentration :

- Dosage de manière exacte : permet une quantification précise de l'analyte,
- Quantification des impuretés (on parle ici également des impuretés connues systématiquement présentes dans l'analyte, elles permettent d'estimer la pureté du produit).

Pour ces essais, il est recommandé de les réaliser à 3 reprises sur 3 concentrations différentes (donc 9 essais au total).

➤ La plage concentration :

Elle dérive des études de linéarité et dépend de l'utilisation souhaitée de la méthode. Elle est établie par la confirmation que la méthode fournit un degré de linéarité, une précision et une exactitude suffisants entre les concentrations extrêmes en analyte. Elle correspond donc à la plage de concentration dans laquelle la méthode est validée.

Selon l'utilisation de la méthode, et d'après l'ICH, cette plage de concentration peut varier :

- 80-120% : pour un dosage de la substance active ou d'un produit fini. Par exemple, lors de l'analyse d'un échantillon de comprimés contenant 100mg de principe actif, on souhaitera s'assurer que ces derniers seront correctement dosés, en acceptant quelques écarts à ce dosage (généralement $\pm 5\%$). Les comprimés testés devront donc se situer dans une plage de concentration [95,0mg-105,0mg], mais la méthode doit permettre de quantifier avec précision ces résultats. Afin de s'assurer de cette quantification précise lors d'écart aux concentrations attendues, il est nécessaire de valider une méthode sur une plage de concentration adéquate.
- 70-130% : pour l'uniformité de teneur, de la même manière. L'uniformité de teneur permet d'assurer que la variation de teneur en principe actif dans

chaque comprimé est relativement la même. On veut ici une plage de concentration supérieure aux résultats s'écartant de la zone de teneur ciblée.

- $\pm 20\%$ de la concentration spécifiée : pour des tests de dissolution. Les tests de dissolution permettent d'évaluer la dissolution du comprimé dans une solution au pH proche de la zone où l'on attend une libération de notre principe actif.
- Etc...

➤ La précision :

L'investigation du niveau de précision inclut le test de la répétabilité, la précision intermédiaire et la reproductibilité. Ces tests permettent de garantir que les résultats obtenus sont attribuables à la méthode analytique et non   un unique essai (répétabilité), par un opérateur spécifique (reproductibilité), dans un laboratoire particulier (précision intermédiaire), tout en évaluant leur stabilité dans le temps. Par ailleurs, l'étude de la robustesse de la méthode permet de s'assurer qu'elle reste fiable malgré de faibles variations de certains paramètres (pH, température, débit, etc....).

➤ Robustesse :

Elle permet de démontrer la fiabilité de l'analyse dans le respect de légères modifications dans les paramètres de la méthode. Quelques modifications à apporter lors de l'analyse sont alors possibles : stabilité des solutions, temps d'extraction, température, pH des phases mobiles, changement de colonnes chromatographiques, débit, composition de la phase mobile... etc. Cela se traduit par exemple pour une validation de méthode de quantification en UV-visible par une obtention du même résultat lors d'une légère modification de la longueur d'onde optimale définie (1nm ou 2nm), par l'ajustement du pH de la solution ($\pm 0,1$ unité de pH) ou encore par de légères variations du temps de réaction avant la mesure en laissant la solution à analyser un certain temps avant de la lire au spectrophotomètre.

Les modifications à apporter dépendent du type d'analyse à réaliser.

➤ Les limites de détection et quantification :

Plusieurs approches existent pour les limites de détection et de quantification (Tableau V).

Tableau V : Différentes approches pour les limites de détection

Basé sur :	Limite de détection (LOD)	Limite de quantification (LOQ)
Aspect visuel :	Par analyse visuelle de l'analyte en concentrations connues jusqu'à ce qu'elle ne soit plus détectable visuellement. Cela nécessite une détection visuelle à l'œil nu ou sous lampe UV possible (molécule colorée, fluorescente, ...).	Elle est généralement réalisée via l'analyse de concentrations connues (une gamme de concentration est réalisée afin de pouvoir comparer la coloration à la concentration de la solution).
Ratio Signal/ Bruit :	Cette approche ne concerne que les analyses présentant une ligne de base (HPLC, UV, etc...). Elle consiste à calculer le ratio du signal sur celui du bruit : $R = \frac{\text{Signal}}{\text{Bruit}}$ Un ratio de 3LOQ/1LOD ou 2/1 est considéré comme acceptable.	
Ecart-type du blanc	Consiste à mesurer l'intensité du blanc (mesure de fond) dans lequel est l'analyte et à évaluer l'écart-type des réponses σ	
	LOD = 3 x σ	LOQ = 10 x σ

➤ La conformité du système :

Elle fait partie intégrante de la validation de méthode analytique. « Les tests sont basés sur le concept selon lequel l'équipement, le système, les opérations analytiques et les échantillons à analyser constituent un système intégral et doivent être évalués comme tel. » - ICH Q2(R2).

Les tests à réaliser sont définis dans la Pharmacopée Européenne.

Le choix de la méthode de prélèvement : La méthode de prélèvement correspond au protocole concernant le prélèvement des potentiels résidus présents sur les équipements

après le nettoyage. Pour s'assurer qu'il est fiable et reproductible, il est nécessaire de l'adapter à l'équipement, au produit recherché et de vérifier sa capacité à récupérer les résidus. La méthode une fois définie devra être testée via ce que l'on appelle un test de recouvrement.

Le test de recouvrement est un prérequis et une exigence r glementaire. Il consiste à déposer une quantité connue d'analyte défini et à appliquer la méthode choisie. Il permet de déterminer la capacité de récupération de notre dépôt à l'aide de la méthode déterminée.

C : Stratégie de Validation de Nettoyage en laboratoire de contrôle qualité

Une fois les prérequis établis, il est nécessaire de choisir, l'approche qui convient le mieux à la validation du nettoyage de la verrerie analytique du laboratoire de contrôle qualité. La norme AFNOR peut être utilisée comme support afin de vérifier la qualification ainsi que les certifications des équipements d'étalonnage utilisés lors de la QI/QO comme détaillé en page 85.

1 - Définition de la stratégie de nettoyage

La stratégie définie par le laboratoire s'est basée sur une approche dite de "worst-case", autrement dit du "pire cas". Cette approche consiste à déterminer tous les points les plus critiques et de les rassembler :

- Verrerie ;
- Produits ;
- Emplacement ;
- Temps de contact avant lavage.

La validation de nettoyage se déroulera donc avec les conditions représentées sur la Figure 19 ci-dessous.

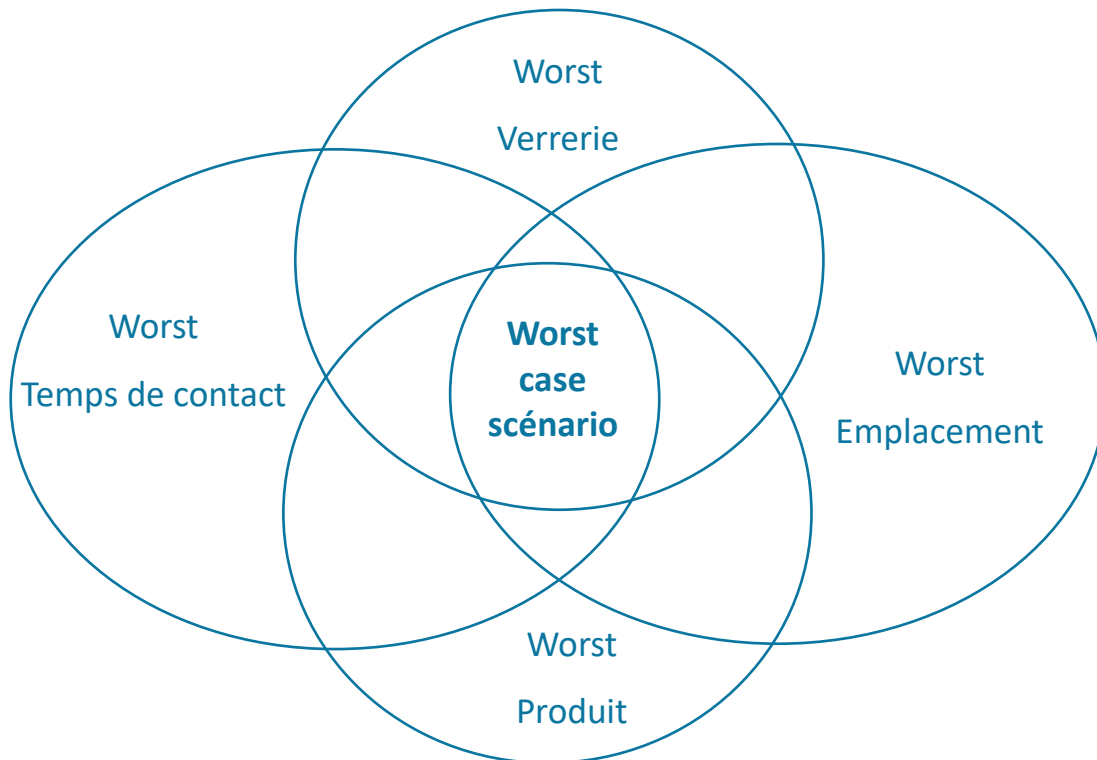


Figure 19 : Représentation du worst-case scénario

Cette stratégie permet de combiner ces éléments en un “worst-case scénario”. Si le laveur-désinfecteur est capable de nettoyer selon les critères d’acceptation définis pour le pire scénario réalisable, on considérera qu’il est capable de nettoyer correctement l’ensemble des produits et verrerie et ce, en tout emplacement du laveur.

Pour définir quels seront les éléments critiques testés lors de la validation de nettoyage, une analyse de risque de ces worst-case a été réalisée.

i. L’analyse de risque :

a : Le risque

« Le risque se définit comme la combinaison de la probabilité d’apparition d’un dommage et de sa gravité » (ICH Q9[25]).

« La probabilité qu'une personne subisse un préjudice ou des effets nocifs pour sa santé en cas d'exposition à un danger. Cette notion peut également s'appliquer à des situations où il y a perte de biens ou d'équipement ou des effets nocifs pour l'environnement. [26]» (CCHT)

L'évaluation des risques est une étape élémentaire qui permet d'identifier et de prévenir les dangers potentiels. Elle repose sur une analyse visant à évaluer les différents types de risques présents ainsi que les risques potentiels. Cela inclut une inspection des pratiques, de l'environnement, des conditions de travail du personnel et des équipements, dans le but de minimiser les risques et d'assurer la sécurité des opérateurs.

Une évaluation des risques doit être réalisée dans plusieurs situations (BPF) :

- Lors de changement de procédé ou d'activité,
- Lorsque des dangers ou accidents sont révélés,
- Lors de nouveaux procédés.

Il faudra donc déterminer quelle sera l'étendue des risques, les potentielles sources, etc... Une fois les risques déterminés, une hiérarchisation de ces risques est nécessaire. Cet exercice est réalisé via une cotation des différents risques et permet de hiérarchiser les risques identifiés en fonction de leur gravité et de leur probabilité d'occurrence. Elle consiste à attribuer une valeur aux risques, généralement en combinant la sévérité des conséquences possibles et la fréquence ou la probabilité de leur survenue. Cette cotation permet d'orienter les actions correctives en priorisant les risques les plus critiques, assurant ainsi une gestion efficace des mesures de prévention et de protection.

Les premières étapes à cette évaluation seront de définir :

- les types de gravité : c'est-à-dire choisir ce que l'on qualifie de faible, moyenne et forte gravité par exemple,
- les cotations de la gravité : de très faible risque à danger immédiat par exemple,
- ainsi que les probabilités : de la même manière, déterminer les faibles, moyennes et fortes probabilités.

La Figure 20 [26] montre par exemple des tableaux de cotation permettant de réaliser les choix selon le résultat du risque.

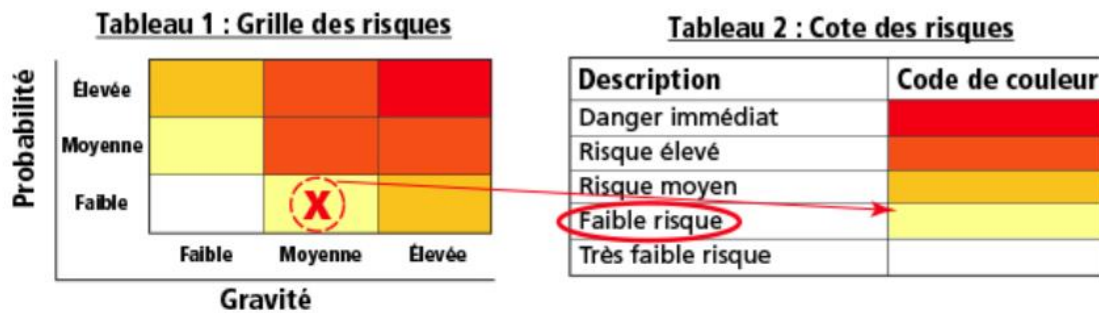


Figure 20 : Exemple de cotation des risques

On peut également citer un exemple issu de l'article du centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail (CCHT) « Danger et risques – Evaluation des risques », où les risques ont été associés aux différentes mesures à prendre :

- **Danger immédiat** : Il faut interrompre le processus et mettre en place des mesures de maîtrise des risques.
- **Risque élevé** : Il faut enquêter sur le processus et immédiatement mettre en place des mesures de maîtrise des risques.
- **Risque moyen** : Il n'est pas nécessaire d'interrompre le processus, mais il faut élaborer et mettre en œuvre un plan de maîtrise des risques dès que possible.
- **Faible risque** : Il n'est pas nécessaire d'interrompre le processus, mais il faut exercer une surveillance régulière. Il est aussi conseillé d'envisager la mise en œuvre d'un plan de maîtrise des risques.
- **Très faible risque** : Il faut continuer de surveiller le processus.

Il faudra bien évidemment adapter ces niveaux de risques à la situation à analyser. Pour mener à bien une analyse de risque, plusieurs méthodes existent.

b : L'exercice de l'analyse de risque

Il existe plusieurs outils pour mener à bien une analyse de risque :

- **AMDE** : Analyse des défaillances et de leurs effets
- **AMDEC** : Analyse des défaillances et de leurs effets et de leur criticité
- **FTA** : Arbre des défaillances (fault tree analysis)
- **HACCP** : Analyse des risques et maîtrise des points critiques

- **HAZOP** : Analyse des risques et opérabilité
- **PHA** : Analyse préliminaire des risques
- **Classement et filtration des risques** : « Risk ranking and filtering »

ii. Définition des worst-cases

Une approche par le worst-case (“pire cas”) consiste à déterminer les éléments les plus difficiles à nettoyer. C’est une analyse de risque nécessitant de définir les paramètres critiques influençant le nettoyage de la verrerie du laboratoire.

Les BPF stipulent *“En cas d’utilisation d’une approche par le pire cas comme modèle de validation de nettoyage, une justification scientifique fournie pour la sélection du pire cas, et l’incidence des nouveaux produits sur le site doit être évaluée. Les critères pour définir le pire cas doivent inclure la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l’activité thérapeutique”*-(**Annexe 15**).

Contrairement aux Bonnes Pratiques de Fabrication appliquées pour une validation de nettoyage en zone de production, dans le cadre d’une validation de nettoyage d’une verrerie de contrôle analytique, ni la toxicité, ni l’activité thérapeutique ne sont des critères pertinents car les produits ne seront pas utilisés. En effet, les produits manipulés au laboratoire de contrôle qualité, ne seront pas administrés à des patients. Il n’y aura pas de contamination croisée où d’impureté présentant des risques pour la santé d’un patient.

Au sein du laboratoire de contrôle qualité physico-chimie, nous établirons les 4 leviers pouvant composer le worst-case scénario en impliquant les équipements et l’environnement qui concernent ce secteur en particulier.

a : La verrerie

On entend par « verrerie analytique » tous les outils de mesures, les contenants et autres outils utilisés à des fins analytiques au sein du laboratoire de contrôle qualité physico-chimie et ce, indépendamment de la matière qui les compose réellement. On comprend donc également derrière le terme « verrerie » les instruments en plastique, acier inoxydable, caoutchouc, etc.

Les BPF décrivent qu'il est possible d'effectuer ce qu'on appelle un « regroupement » d'équipement. Cela consiste à réaliser une étude permettant de regrouper différents équipements ensemble lors de la validation de nettoyage. Ils peuvent être regroupés selon plusieurs critères de similarité : forme, fonction, matière, etc... La verrerie analytique est une catégorie vaste d'instruments présentant des caractéristiques très différentes, il est donc difficile d'effectuer un « regroupement » (exercice cependant proposé si correctement justifié, par les BPF afin d'alléger l'exercice de validation de nettoyage).

Selon l'approche par « worst-case » choisie, il ne sera pas nécessairement utile de procéder à un regroupement de la verrerie, il peut cependant être choisi de retenir plusieurs worst-case verrerie si cela est justifié et semble nécessaire.

La verrerie analytique a donc été évaluée selon 4 caractéristiques : la nettoyabilité, la forme, la présence ou non de rétention et la matière :

- La nettoyabilité : Elle caractérise la facilité de nettoyage selon l'accessibilité. Les opérateurs sont les experts de ce nettoyage avant l'acquisition du laveur-désinfecteur. Un questionnaire leur a été attribué, évaluant de 1 « très facile » à 4 « très difficile » le nettoyage de chaque verrerie incluse dans cette validation de nettoyage. La nettoyabilité étant un critère subjectif et difficilement quantifiable, la validation de nettoyage s'appuiera donc sur l'expertise des personnes utilisant au quotidien cette verrerie.
- La forme : La forme de l'ouverture de la verrerie est également déterminante car elle qualifiera la facilité d'accès du laveur-désinfecteur à l'intérieur de la verrerie. Une ouverture large sera plus facilement nettoyée qu'une ouverture fine.
- La présence de zones de rétention : En plus de la forme de la verrerie, la présence de zones de rétention peut également influencer sur l'efficacité du nettoyage, surtout lors de l'évacuation des eaux et détergents.
- La matière : La matière des équipements de laboratoire permet généralement d'assurer la qualité des analyses, mais certaines sont de nature plus poreuse que d'autres et pourront être amenées à présenter un nettoyage plus difficile.

Le recueil de données des personnes utilisant la verrerie permettra d'avoir un aperçu et de définir la verrerie la plus difficile à nettoyer. A chacun de ces critères, on peut attribuer des

scores de risque, qui seront par la suite multipliés par une criticité. Ces scores de criticité seront à définir au préalable selon les niveaux de risques évalués.

Dans le cas étudié dans cette thèse, une matrice (Tableau VI) a été diffusée aux utilisateurs afin qu'ils puissent qualifier la nettoyabilité de chaque équipement du laboratoire.

Tableau VI : Matrice de la cotation de la verrerie

Verrerie	Nettoyabilité	Forme	Zone de rétention	Matière	Cotation
A	4	1	1	1	1,75
B	1	1	1	1	1
C	3	1	2	2	2
D	3	1	1	2	1,75
E	2	2	2	1	1,75

La verrerie C ayant le score le plus élevé, on la considère comme la verrerie « worst-case », à savoir la plus difficile à nettoyer.

A chacun de ces critères de criticité on peut attribuer un niveau de risque, comme par exemple :

- Nettoyabilité : on considère ce critère comme critique car il reflète la réalité, on lui donne un score de 4.
- Forme : on considère que la forme de l'ouverture de la verrerie ne devrait pas avoir un impact trop important sur le nettoyage si la verrerie est correctement positionnée dans le laveur, on peut donc lui attribuer un score de 1.
- Zone de rétention : ce critère peut vraiment altérer le nettoyage, on lui donne un score de 3.
- La matière : elle est censée être de qualité propice à un bon nettoyage pour ne pas poser de problème lors du nettoyage, et n'étant pas un paramètre critique, on lui attribue un score de 1.

Grâce à ces scores correspondant aux niveaux de risques, une seconde matrice présentée dans le Tableau VIII est obtenue.

Tableau VII: Matrice de cotation de la verrerie

Verrerie	Nettoyabilité	Forme	Zone de rétention	Matière	Cotation
A	16	1	3	1	5,25
B	4	1	3	1	2,25
C	12	1	6	2	5,25
D	12	1	3	2	4,5
E	8	2	6	1	4,25

L'intégration de ces niveaux de risque permet de mettre en évidence une deuxième verrerie worst-case.

b : Les substances

Les substances correspondent ici à l'entièreté des substances chimiques présentant une méthode d'analyse au sein du laboratoire. Cela inclut les méthodes :

- matières premières : substances actives et excipients ;
- produits finis ;
- IPC : (produits en cours de fabrication) soit toutes les analyses réalisées sur les produits en cours de fabrication.

L'ensemble de ces méthodes seront donc incluses dans l'analyse du worst-case produit.

Comme précisé précédemment, les recommandations des BPF ne s'appliquent pas forcément au secteur du contrôle qualité. Les notions de toxicité et d'activité thérapeutique ne seront donc pas pertinentes ici.

Cependant, les caractéristiques suivantes seront étudiées :

- La nettoyabilité : De la même manière que la verrerie, les analystes savent quels sont les produits les plus difficiles à nettoyer et seront donc les acteurs principaux dans cette évaluation.
- La solubilité dans l'eau : déterminée par une source sûre telle que la Pharmacopée Européenne, elle est un critère important dans le nettoyage car reflète la facilité d'élimination lors des différents lavages ou rinçage.
- La concentration : la concentration en produit ou en solvant reflète également la facilité de nettoyage, plus il est concentré, plus il sera difficile de le nettoyer.

A noter qu'on utilisera comme traceur chimique notre produit « worst-case ». Un traceur chimique correspond à l'analyte que l'on va tracer dans notre validation de nettoyage. C'est celui avec lequel on salira volontairement la verrerie worst-case.

Dans le cas du laboratoire la solution la plus concentrée décrite dans la méthode d'analyse sera retenue pour la validation de nettoyage.

Une fois les worst-case de verrerie et de produits définis, deux paramètres sont encore à prendre en compte : le temps de contact et l'emplacement.

c : le temps de contact

Le temps de contact correspond la durée de contact entre le produit worst-case choisi comme traceur et l'équipement considéré comme worst-case.

Toujours dans une approche du "worst-case scenario", le temps de contact doit être un temps permettant d'illustrer une verrerie restant souillée pendant un temps donné déterminé comme étant la pire durée possiblement réalisable en routine.

d : l'emplacement

Le laveur-désinfecteur dispose de plusieurs injecteurs hydrauliques assurant l'acheminement de l'eau jusque sur les parois de la verrerie. Ces injecteurs confèrent une certaine puissance aux solvants injectés. La pression n'étant pas reprise, elle sera d'office plus faible en fin de parcours dans les modules qu'en début de module. Ce point relève plus d'un facteur technique étant donné la configuration des buses hydrauliques. Au niveau de celles-ci, la pression sera élevée, donc on s'en éloigne le plus possible pour minimiser la pression.

Ci-dessous sont représentés les différents éléments constituant un panier de lavage présent dans un laveur-désinfecteur et leur organisation (Figure 21Figure 21).

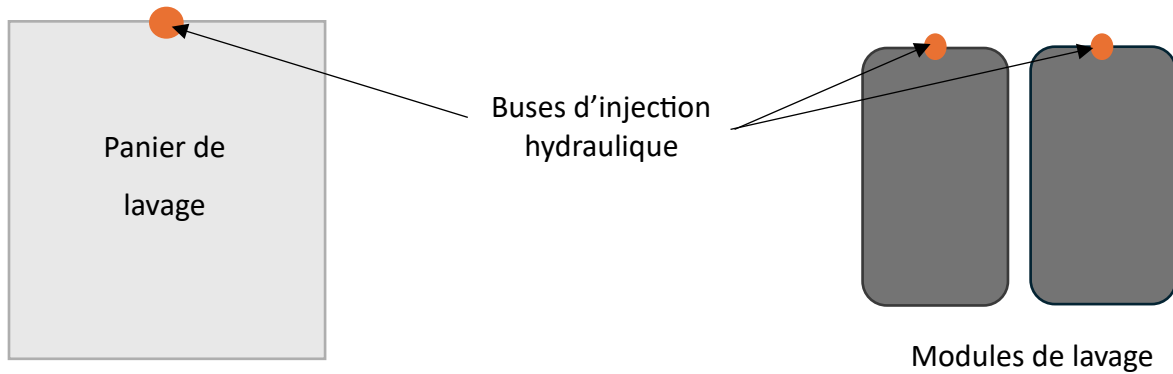


Figure 21 : Représentation des modules du laveur

De ce fait, les modules de lavage une fois positionnés sur le panier seront installés comme suit (Figure 22).

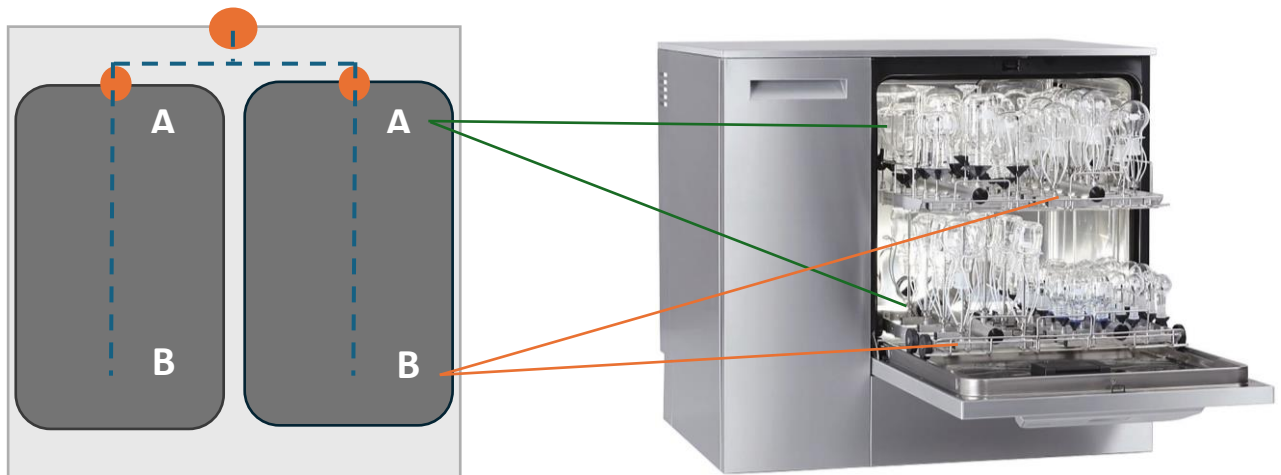


Figure 22 : Emplacements privilégiés à la validation

La pression étant partie intégrante des actions mécaniques définies par le cercle de Sinner (Figure 1), elle est un des leviers permettant d'augmenter la qualité du nettoyage. Il convient donc de décrire les points B comme recevant moins de pression d'eau que les points A, proches des injecteurs.

La verrerie sera donc positionnée aux endroits considérés comme les plus éloignés des buses d'injection hydraulique du laveur-désinfecteur, et donc de la pression la plus élevée.

iii. Définition des critères d'acceptation

Les critères d'acceptation définissent la contamination maximale résiduelle considérée comme acceptable. Ils permettent de caractériser si les résultats obtenus sont conformes aux exigences. Il existe plusieurs approches pour déterminer les critères d'acceptation :[17]

- Inspection visuelle : les éléments souillés doivent, après nettoyage ne plus présenter de résidu visuellement appréciable. Elle repose sur la logique qu'une surface visuellement propre est un prérequis de base pour tout processus de nettoyage. Si elle est simple à comprendre et mettre en œuvre, elle est néanmoins limitée par la sensibilité de l'œil et peut ne pas garantir l'absence de résidus non détectables.
- Approche empirique des 10 ppm [27]: selon laquelle on ne doit pas retrouver plus de 10 ppm de la solution de souillure dans le produit suivant. Elle repose sur une règle simple et uniforme à appliquer, mais ne prend pas en compte les caractéristiques spécifiques du produit ou de la méthode analytique.
- Approche du millième [27]: selon laquelle on ne doit pas retrouver plus d'un millième de la dose thérapeutique dans le produit suivant. Cette approche est plus spécifique au produit, mais ne tient pas compte de la méthode.

Le choix des critères d'acceptation doit être réalisé selon la méthode analytique retenue pour la validation de nettoyage. Ces deux dernières approches bien qu'utiles en production, ne sont pas pertinentes dans le cadre d'une validation de nettoyage en laboratoire de contrôle qualité, les souillures ne représentant pas un risque patient. Ces trois approches peuvent être utilisées seules mais il est d'usage d'avoir recourt à au moins deux d'entre elles.

Dans le cadre d'une validation de nettoyage en zone de contrôle qualité, il est important de définir les besoins. On doit alors évaluer les risques : Quels sont les risques associés à un résidu d'analyte dans une verrerie analytique ?

Les impacts qu'un résidu peut provoquer doivent être évalués afin de n'omettre aucun risque et de définir des critères d'acceptation appropriés (renvoi mauvais nettoyage), à savoir :

- Erreur de dosage,
- Présences d'impuretés inconnues,
- Réduction de la sensibilité,

- Troubler les tests de conformité du système,
- Interactions et réactions chimiques avec d'autres espèces,
- Corrosion et usure du matériel.

On souhaite ici ne retrouver aucune trace d'un précédent produit afin de ne pas influencer une analyse, ni ne créer d'impuretés supplémentaires lors d'analyses précises. Les critères d'acceptation retenus dans le cas de notre exemple sont donc :

- **Aspect visuel** : après le nettoyage de la verrerie, aucun résidu ne doit être visuellement présent sur l'entièrement de celle-ci, elle doit être finement inspectée.
- **Limite de détection** : afin de ne pas contaminer une autre analyse, on décrit qu'il n'est pas acceptable d'avoir un résidu en quantité suffisante pour être détectée avec une technique de dosage précise (HP LC, CPG, UPLC...).

Ces critères seront donc à adapter au produit worst-case défini comme traceur.

iv. Définition des méthodes de souillage et prélèvement

Le souillage est l'action de salir intentionnellement la verrerie en vue de vérifier l'efficacité du nettoyage qui sera validé. Une solution en quantité connue en produit sera déposée de manière la plus homogène possible sur l'équipement, ou sur les emplacements critiques s'ils ont été déterminés.

La méthode de souillage doit être définie afin d'optimiser l'efficacité du prélèvement et être la plus représentative d'une utilisation en routine possible. Elle doit décrire la préparation de la solution de dépôt, le protocole de dépôt ainsi que la vérification de leur reproductibilité et les conditions de stockage en attendant le prélèvement.

Le prélèvement doit permettre de récupérer une quantité suffisante de l'analyte déposé, il permettra d'appliquer un facteur de correction systématique à la quantité de résidu récupéré. Par exemple si lors du test de recouvrement on récupère un taux de 80% de la quantité déposée, on ajoutera ce facteur de recouvrement à la quantité récupérée en divisant par 0,8 (ou en multipliant par 1,25) la valeur analytique. On peut cependant se passer de ce facteur et déclarer qu'entre 80% et 100% de récupération, il n'est par exemple pas nécessaire de corriger notre résultat.

La méthode de prélèvement doit être en adéquation avec le traceur chimique déposé et le solvant choisi (selon la solubilité du traceur, la méthode de quantification choisie, etc....). Il existe plusieurs méthodes de prélèvements :

- Prélèvement direct : par écouvillonnage,
- Prélèvement indirect : par rinçage.

a : prélèvement direct

La méthode du prélèvement direct consiste à récupérer un résidu sur un emplacement particulier, à l'aide d'un écouvillon. Pour garantir l'efficacité de ce prélèvement, la méthode précise le protocole d'écouvillonnage à réaliser afin d'optimiser cette récupération (Figure 23).

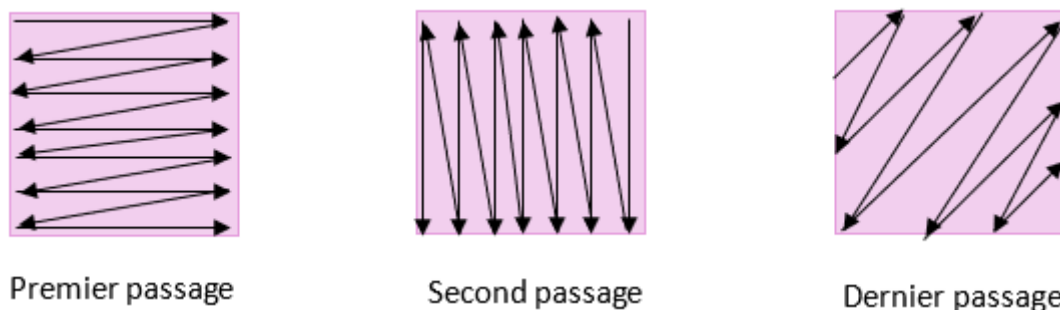


Figure 23 : Prélèvement par swabbing

L'écouvillon est ensuite plongé dans un solvant dit de récupération permettant la remise en solution du produit récupéré sur celui-ci, il doit pouvoir solubiliser au mieux les résidus récupérés et donc être choisi avec beaucoup d'attention afin de ne pas sous-estimer leur quantité, le choix du solvant doit donc être attentivement étudié. Ce solvant de prélèvement est ensuite quantifié selon la méthode analytique qui doit elle aussi être déterminée avec soin.

b : prélèvement indirect

On l'utilisera préférentiellement ici car le prélèvement direct sera trop compliqué à mettre en place sur de la verrerie analytique. En effet la forme et la géométrie de la verrerie ne sont pas propice à l'opération d'écouvillonnage, la validation de cette méthode sera difficile à obtenir car elle ne sera que peu répétable.

Le prélèvement indirect peut être réalisé de deux manières différentes :

- Par eaux de rinçage : cette méthode consiste à récupérer les eaux de rinçage, lors de la dernière phase de nettoyage, et de mesurer la quantité de potentiels résidus, la présence de détergent, etc...
- Par solvant de prélèvement : cette méthode quant à elle se base sur l'utilisation d'un solvant déterminé au préalable (selon la solubilité et la méthode de quantification choisie).

v. Taux de recouvrement

Le taux de recouvrement est décrit par A3P[28] (Association de la Propreté et Prévention Parentérale) comme l'élément permettant de valider les techniques de prélèvement en mesurant précisément la quantité de résidu restant. Il permettra d'assurer que la méthode de prélèvement choisie permet d'obtenir une quantité suffisante de résidu afin de vérifier la capacité de récupération de notre dépôt. Cette évaluation est réalisée dans les conditions de test de la validation de nettoyage : la même quantité de traceur, le même solvant en même quantité etc...afin de se rapprocher au mieux des conditions lors de la validation de nettoyage et d'avoir un procédé comparable.

Afin de valider la méthode de prélèvement, le taux de recouvrement doit se situer entre 70% et 100% (selon A3P) de la quantité de traceur déposée (Figure 24).

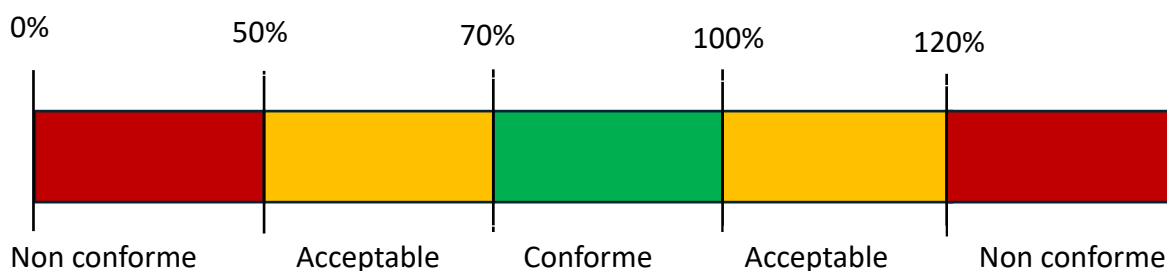


Figure 24 : Echelle de décision en fonction de la valeur du taux de recouvrement selon l'organisme A3P

La catégorie « Acceptable », entre 50% - 70% et 100% - 120% est sous condition de justification. Le test de recouvrement permet de vérifier que la méthode utilisée est suffisamment fiable pour garantir que l'absence ou le faible taux de résidus après nettoyage ne résulte pas d'une méthode de récupération inefficace ou d'une dilution excessive.

Dans le cas pratique de Delpharm Tours, on aura un témoin de récupération correspondant à une méthode de récupération du produit worst-case réalisée sur notre verrerie worst-case sans appliquer de facteur de correction. En effet, selon la verrerie, le composé à récupérer, les solvants utilisés etc., la récupération peut ne pas être optimale. Il est donc important de bien définir la méthode de récupération en fonction des worst-cases déterminés.

D : Plan Directeur de Validation : le cas de Delpharm Tours

Un Plan Directeur de Validation regroupe les éléments clés des étapes de validation, qui y seront définis et document s.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication décrivent les éléments devant figurer dans un Plan Directeur de Validation :

- o La politique de qualification et de validation ;
- o La **structure organisationnelle** incluant les rôles et responsabilités pour les activités de qualification et de validation ;
- o Le récapitulatif des installations, des équipements, des systèmes et des procédés du site et leur statut de qualification et de validation ;
- o **Le processus de maitrise des changements** et la **gestion des déviations** appliquées à la qualification et à la validation ;
- o Les recommandations pour la **détermination des critères d'acceptation** ;
- o **Les références aux documents existants** ;
- o La stratégie de qualification et de validation, incluant la re-qualification, le cas échéant.

1 - La structure organisationnelle

La structure organisationnelle fait référence à la façon dont les rôles, responsabilités et relations hiérarchiques sont définis et organisés au sein de l'équipe impliquée dans le processus de validation. Voici quelques éléments qui peuvent être inclus dans cette structure :

- **Définition des différents rôles et responsabilités :**
 - **La responsable de la validation** : la personne chargée de superviser l'ensemble du processus de validation, de la rédaction du plan à l'approbation finale des résultats.
 - **L'équipe de validation** : les différents techniciens impliqués dans l'exécution et l'analyse des tests de validation.
- **Gestion des ressources**
 - Identification des ressources nécessaires, y compris le personnel qualifié, les équipements, et les supports documentaires.
- **Documentation et traçabilité**
 - Établissement des procédures pour la documentation des actions, des résultats et des décisions prises tout au long de la validation.
 - Garantir que toutes les étapes du processus sont correctement enregistrées pour garantir la traçabilité et la conformité aux exigences réglementaires.

2 - Processus de maîtrise des changements

Un change control est un référencement de la documentation liée aux changements induits dans notre cas par la validation de nettoyage. Un processus de maîtrise des changements est décrit, par l'ICH Q10, comme un système qui permet d'assurer une amélioration continue en temps réel et de manière efficace. Il doit être mené à bien afin de suivre l'ensemble d'un projet (mise à jour documentaire, formation, personnes responsables de chaque point, processus en cours, etc..).

Le processus de maîtrise des changements est décrit par les BPF, annexe 15 point 11.1 comme suit « une partie importante de la gestion des connaissances et qui doit être traité au sein du système qualité pharmaceutique ».

Un change control peut inclure les éléments suivants.

i. QI/QO/QP :

Les rapports de qualifications, signatures et conclusions émises lors des qualifications sont à renseigner. Il est également exigé de définir une fréquence de requalification qui doit être justifiée. Au sein du laboratoire par exemple, il a été décidé d'harmoniser cette fréquence avec

les autres équipements du laboratoire, c'est-à-dire, 1 an car le laveur-désinfecteur n'est pas considéré comme un équipement critique.

ii. Modification du PID :

Un PID ("Piping and Instrumentation Diagram") est un diagramme schématisant les tuyauteries d'une zone, il permet de renseigner chaque insertion de tuyauterie et quelles zones sont potentiellement impactées par d'autres lors d'une modification de ce système. Il est impératif de le mettre à jour afin d'assurer la bonne évaluation des risques en amont de la modification de ce réseau.

Il intègre notamment les différents éléments suivants [29] :

- les vannes et leur identification,
- les diamètres et repères de la tuyauterie du procédé,
- la direction des flux,
- le niveau de qualité,
- les interfaces de changement de classe,
- les lignes de démarrage des purges.

Il permet de visualiser les réseaux de canalisation dans leur globalité et ainsi mieux comprendre l'impact de ce genre de modification.

L'arrivée d'un équipement impliquant une arrivée d'eau (ou plusieurs : eau chaude, eau dure et eau purifiée), d'air et d'une évacuation comme c'est le cas ici, nécessite de modifier ce PID afin d'estimer l'impact que ce "piquage" peut potentiellement avoir sur l'intégralité des boucles modifiées.

iii. Gestion de la procédure :

La preuve documentée des dates de rédaction, vérification et approbation de la procédure est à renseigner dans ce change control, au même titre que la date de diffusion de celle-ci.

Le processus de maîtrise des changements, assure comme énoncé précédemment, la gestion de toute la documentation en passant par la mise à jour des procédures existantes ainsi que la création ou suppression de procédures si nécessaire. Ce processus permet également de

suivre la prise de connaissance des modifications par les personnes concernées, la formation du personnel si nécessaire, etc....

iv. Formation opérateurs :

Une fois la procédure diffusée, la formation des opérateurs peut être réalisée et l'acte de présence des techniciens et opérateurs ayant suivi cette formation, sera également incrémenté dans le change. Il doit être clairement énoncé dans le change control, les responsabilités de la formation initiale ainsi que des rappels de formation et de leur planification.

Le processus de maîtrise des changements est donc au cœur de l'Assurance Qualité dû à ses aspects multiples, et doit également faire partie intégrante de notre Plan Directeur de Validation.

3 - Gestion des déviations

Une déviation peut être définie comme un écart non prévu à un protocole, à un standard ou à un résultat attendu lors d'une étape de fabrication ou de contrôle. Chaque entreprise possède une procédure concernant la gestion de ces déviations qui doivent être suivies : Date d'ouverture, contexte, nature, date de clôture etc... tout doit être tracé afin d'être en capacité d'apprécier une potentielle récurrence et suivre l'évolution de ces anomalies [30].

Une déviation peut mener à l'ouverture d'un CAPA « *corrective action, preventive action* » soit les action correctives et préventives. Tout d'abord, il est nécessaire de définir les notions d'action correctrice, corrective et préventive :

- Une action correctrice vise à éliminer une non-conformité, un écart.
- Une action corrective œuvre afin d'éliminer la cause de cet écart.
- Une action préventive est mise en place pour éviter toute récurrence.

Dans le cadre d'un résultat de contrôle non conforme sur une HPLC mal réglée on aurait par exemple :

- Action correctrice : réaliser un re-test après avoir réglé l'appareil correctement ;
- Action corrective : une fois la cause de ce dérèglement identifiée (par exemple une température trop élevée), agir sur cet élément ;

- Action préventive : développer un système de surveillance de la température afin de rester dans les limites acceptables.

Les différentes modifications apportées au process devront faire l'objet d'un change control. Dans le cadre de ce PDV, chaque déviation devra être traitée et renseignée de la même manière. Elle(s) devra(ont) être tracées dans ce même document.

4 - Critères d'acceptation

Les critères d'acceptations, comme définit précédemment permettent de fixer un seuil d'acceptabilité concernant la tolérance quant à la quantité de résidus considérés comme acceptable après nettoyage.

Ils dépendent du traceur chimique sélectionné et de la verrerie catégorisée comme pire cas pour les tests de validation.

Le Tableau VIII ci-dessous présente les critères d'acceptation retenus pour le laveur-désinfecteur.

Tableau VIII : : Choix et définition des critères d'acceptations retenus chez Delpharm Tours

Critère choisis	Justification
Verrerie visuellement propre	Dans notre cas, la verrerie worst-case présente des zones fortes de rétention, ces zones seront minutieusement inspectées afin qu'elles ne présentent aucun risque de relargage de résidus.
Quantification inférieure à la limite de détection	Le traceur chimique choisi dans notre exemple étant un produit possédant une limite de détection très basse et donc une détectabilité à de faibles concentrations, une infime quantité de traceur permet une coloration et donc une détection. Si après nettoyage on ne retrouve aucune quantité détectable de notre traceur, alors on considère qu'aucune analyse ne pourra être affectée par celui-ci.

5 - Les documents de la VN

i. Protocole de validation :

Le protocole de validation permet de détailler le mode opératoire à suivre lors de la validation de nettoyage. Il définit la méthode et la stratégie de validation appliquée aux worst-case déterminés. Il décrit la méthode de récupération du dépôt, les conditions et appareillages de la méthode d'analyse, les critères d'acceptation et prévoit un rapport de validation, permettant d'y renseigner les résultats. « *Validation protocols should be prepared which defines the critical systems, attributes and parameters and the associated acceptance criteria.* » - EudraLex 2.4

Lors de la rédaction du protocole, il est essentiel de clarifier son objectif principal, qui est de valider la méthode de prélèvement et de nettoyage pour garantir son efficacité et sa conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). Il convient également d'inclure les raisons spécifiques justifiant cette validation, telles que la prévention des contaminations croisées et le respect des réglementations en vigueur (par exemple, BPF, FDA, EMA).

Il détaillera également le champ d'application, dans notre cas le laboratoire uniquement de physico-chimie, la verrerie exclue de la validation de nettoyage et le programme de nettoyage sélectionné. Les critères d'acceptation ainsi que le protocole de chaque manipulation seront également émis.

ii. Rapport de validation :

Le rapport de validation est le document dans lequel sont enregistrés toutes les données brutes (tickets de pesée, ticket de lavage, etc...) et résultats obtenus lors de la validation de nettoyage. Il permet de conclure et de statuer sur la conformité de la validation de nettoyage.

Il doit également rappeler les critères d'acceptation, le protocole à suivre, les potentielles déviations ainsi que les résultats.

E. Déroulement de la Validation de nettoyage chez DELPHARM Tours

Après avoir exploré les exigences réglementaires et les principales méthodologies de la mise en place d'une validation de nettoyage au sein d'un laboratoire de contrôle qualité, il est possible de mettre en application ces connaissances dans un exemple concret. Cette partie s'appuiera comme évoqué précédemment sur DELPHARM Tours, au sein de leur laboratoire

de contrôle qualité et traitera des différents éléments évoqués lors de cette thèse en s'appuyant strictement sur l'installation et la qualification d'un laveur-désinfecteur et la mise en place d'une stratégie de validation de nettoyage.

1 - Contexte

Le laveur-désinfecteur a été acquis dans une dynamique globale de Delpharm de se conformer au groupe, en mettant en place ce projet au laboratoire. Il a donc été nécessaire de mettre en place dans son ensemble une stratégie de validation de nettoyage. Les notions de worst-case, de test de récupération, de PDV et autres éléments nécessaires à la mise en place d'une validation de nettoyage au sein du laboratoire étaient donc à définir dans leur intégralité.

L'installation et les qualifications ont donc dû être réalisées en repensant les flux, PID, et l'organisation générale au sein du laboratoire.

Les points suivants exploreront donc les éléments définis précédemment.

2 - Worst case

L'approche du worst-case est une méthode simple à mettre en place, efficace pour assurer la qualité du nettoyage et permettre sa validation. Cette analyse de risque réunissant les pires conditions de nettoyage permet donc de se mettre dans la situation où le nettoyage est considéré comme étant le plus difficile ou le « pire cas ». De ce fait, si le nettoyage y est considéré comme satisfaisant selon les critères définis, il sera par extension efficace dans toute situation possiblement rencontrée en laboratoire de contrôle qualité.

Chez Delpharm Tours, l'analyse de risque a été réalisée comme mentionné dans « ii. Définition des worst-cases », avec un système de cotation permettant de définir la verrerie la plus difficile à nettoyer ainsi que le produit le plus difficile à nettoyer. Les tableaux utilisés pour la cotation sont présentés en Tableau VII: Matrice de cotation de la verrerie.

Cette analyse de risque nous a permis de mettre en évidence une situation dite « worst-case » : une verrerie X, caractérisée par un col fin et de fortes zones de rétention et un produit A, très coloré même dilué en quantité infime, et peu soluble dans l'eau. Ces deux profils (X et A) seront donc mis en contact selon la méthode définie pendant un temps donné puis disposés dans l'emplacement considéré comme worst-case du laveur -désinfecteur.

Le temps de contact entre A et X doit représenter une situation probable du pire temps de séchage potentiellement rencontré au laboratoire. Dans notre cas, il a été considéré que l'évaporation complète du solvant serait une durée idéale pour représenter une verrerie oubliée.

3- Test de récupération

Un test de récupération a été mis en place en amont des tests de validation de nettoyage. Il permet de valider la méthode de mise en contact entre A et X, et le protocole de récupération.

La quantité de produit A déposée a été déterminée en prenant en compte la concentration la plus élevée pouvant être retrouvée en routine. La méthode analytique du produit A nous a donc révélé une concentration maximale de 1000ppm pour une analyse de solubilisation. La quantité de produit doit être connue durant tout le processus afin de pouvoir comparer les quantités récupérées. Afin d'assurer un dosage quantitatif valide, la méthode de dosage analytique de routine du produit A a été utilisée, ne nécessitant pas de revalider cette méthode. Il a donc été nécessaire de respecter les solvants de la solution finale et de la phase mobile de cette méthode, ainsi que la plage de concentration. Une fois la quantité de dépôt estimée, plusieurs méthodes ont été testées.

Les tests de récupération se déroulaient comme représenté sur la Figure 25 : préparation de la solution de dépôt à la concentration choisie, dépôt de cette solution de A dans la verrerie X et récupération à l'aide des solvants utilisés dans la méthode de quantification. Les résultats n'étant pas toujours compris dans les bornes d'acceptation décrites par A3P et considérées par Delpharm comme justes, quelques ajustements dans la manière de déposer la solution ou les proportions de solvant utilisées ont été apportées jusqu'à obtenir des résultats dont la variabilité peut être expliquée par des incertitudes de mesure et non par manque de reproductibilité dans la méthode de récupération.

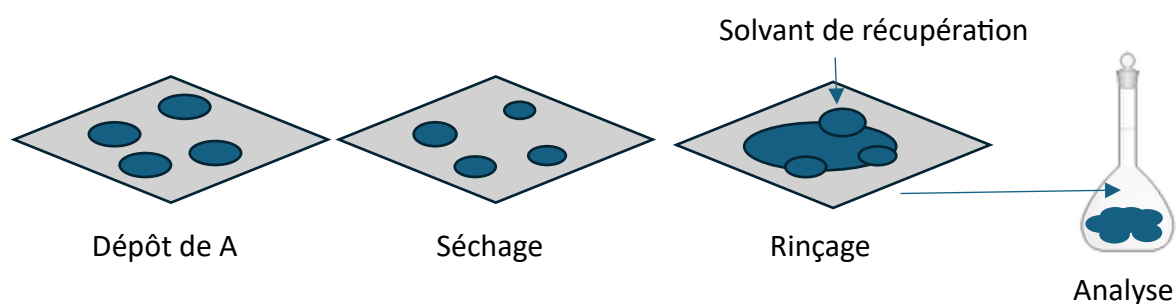


Figure 25 : Représentation du taux de récupération

Ces tests de récupération ont donc fait l'objet d'une étude permettant de sélectionner la méthode qui serait retenue pour la validation de nettoyage. Ceux-ci requièrent 3 tests consécutifs obtenant une récupération entre 70% et 100% de la quantité déposée et un coefficient de variation $< 10\%$ (spécification interne à Delpharm) entre ces 3 valeurs. Ces tests sont déroulés en amont du test de validation et figurent dans le même rapport.

4 - Déroulement de la validation de nettoyage :

Une fois tous les protocoles et méthodes approuvés, la validation du nettoyage a été mise en route. Les 3 tests de récupérations ont été à nouveau validés et considérés comme valides avec un taux de récupération entre 99% et 100 % (spécifications : 70-100%) et un coefficient de variation $< 1\%$ ($< 10\%$) Les tests de validation ont donc été réalisés à 3 reprises dans les mêmes conditions. Il a été jugé non nécessaire d'appliquer un facteur de correction

En plus de la verrerie worst-case, il a également été décidé de tester le nettoyage sur une verrerie non critique. Certaines verreries bien que non worst-case présentent des caractéristiques de nettoyage particulières. Ces verreries choisies sont les plus critiques après le worst-case défini dans l'évaluation de la criticité du nettoyage, elles présentent également des ouvertures longues et fines, restreignant l'accès au nettoyage ainsi que des zones de rétention intéressantes à étudier. Sur celles-ci, seulement un aspect visuel a été réalisé dans l'optique de vérifier la capacité de nettoyage pour tout type de verrerie, à géométries différentes.

Les tests de validation de nettoyage sont donc réalisés selon les mêmes indications que les tests de récupération : dépôt de la solution A sur la verrerie X et sur les verreries annexes choisies selon la méthode élaborée, séchage du produit puis nettoyage via le laveur-désinfecteur. Les différentes verreries sont ensuite inspectées visuellement à l'aide d'une lampe UV à longueur d'onde définie (car le produit A fluoresce à 254nm) afin de s'assurer qu'aucun résidu n'est appréciable sur les parois de celle-ci ni aucune zone de rétention possible (robinetterie d'ampoules à décanter, pores de filtres, ...). La verrerie X est ensuite rincée selon la méthode de prélèvement afin de vérifier à l'HPLC si aucun résidu n'est détectable avec la méthode choisie.

5 - Résultats

Chaque zone d'inspection des différentes verreries a été vérifiée selon le protocole, à la longueur d'onde indiquée, et aucun résidu n'apparaît lors de cette vérification. Les photos de ces inspections sont renseignées dans le rapport afin de garantir la traçabilité et la bonne vérification de chacune des zones de la verrerie.

La méthode analytique utilisée spécifiquement pour le dosage quantitatif du produit A ne montre après nettoyage de la verrerie, aucune détection de celui-ci. Si aucune détection n'est possible, on considère que la quantité résiduelle de produit A ne pourra influencer ni la détection, ni la quantification ou autres analyses du laboratoire de contrôle qualité. Le nettoyage par le laveur-désinfecteur est donc validé.

Conclusion :

Cette thèse d'exercice visait à analyser les enjeux liés à l'installation et à la qualification d'un laveur-désinfecteur dans un laboratoire de contrôle qualité. De plus, elle a permis de mettre en œuvre une procédure de validation de nettoyage adaptée à cet environnement spécifique. L'objectif principal était de fournir une synthèse des connaissances tout en proposant des recommandations pratiques et concrètes pour soutenir mes confrères dans leurs activités.

L'analyse des divers protocoles de nettoyage, en fonction des exigences, ainsi que des étapes de qualification, a permis de formuler des recommandations précises concernant les besoins, la conformité et les bonnes pratiques. En outre, la validation du nettoyage s'est avérée cruciale pour garantir une fiabilité optimale dans les activités de contrôle qualité.

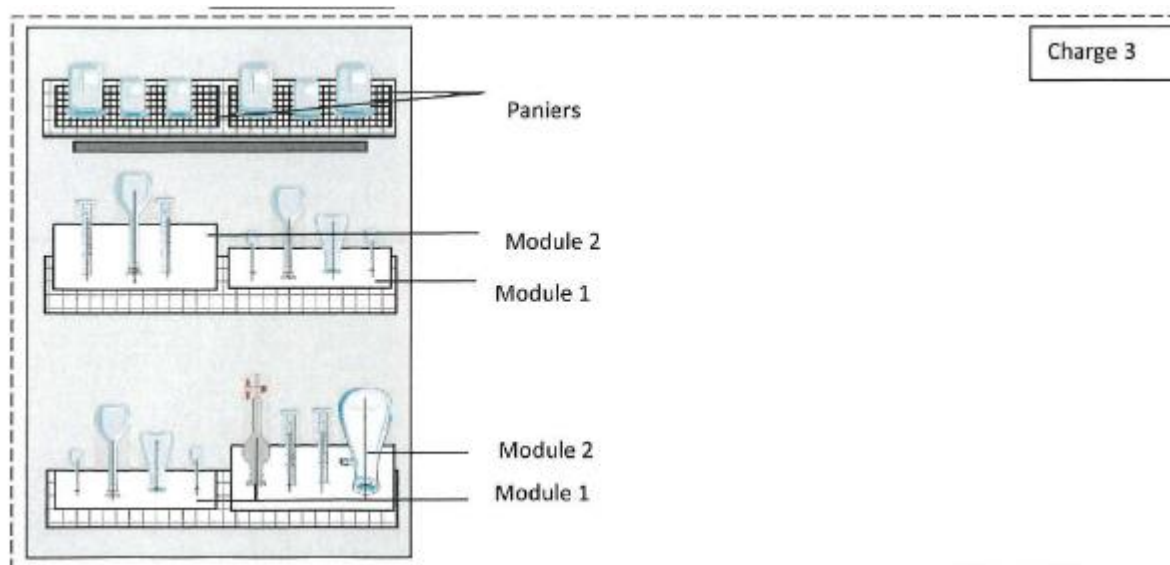
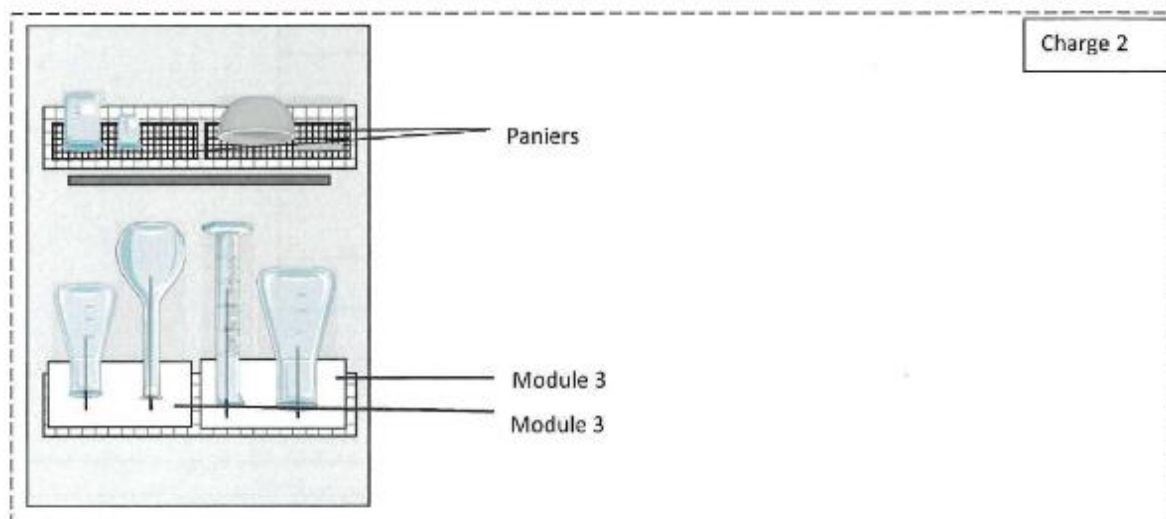
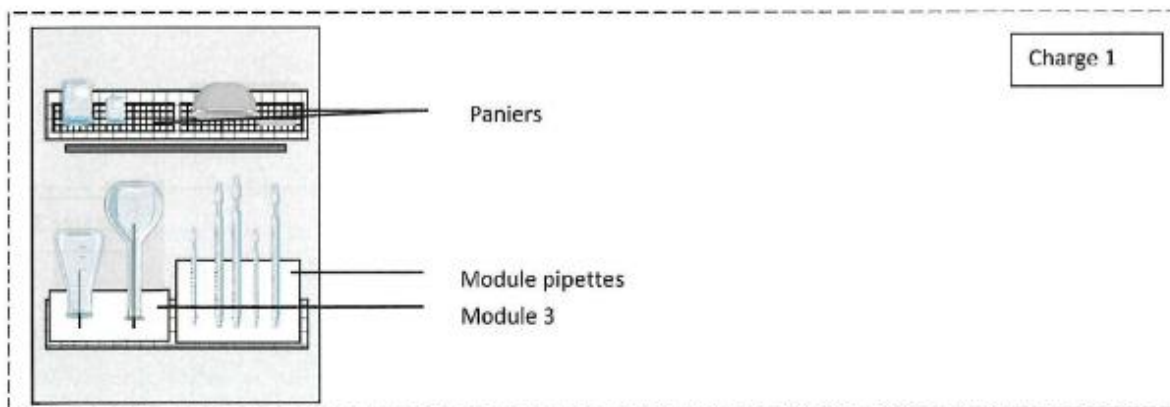
Cependant, il est essentiel de prendre en compte certaines limites, notamment les variations potentielles entre les équipements et les configurations des laboratoires, ainsi que les choix stratégiques relatifs à la validation de nettoyage.

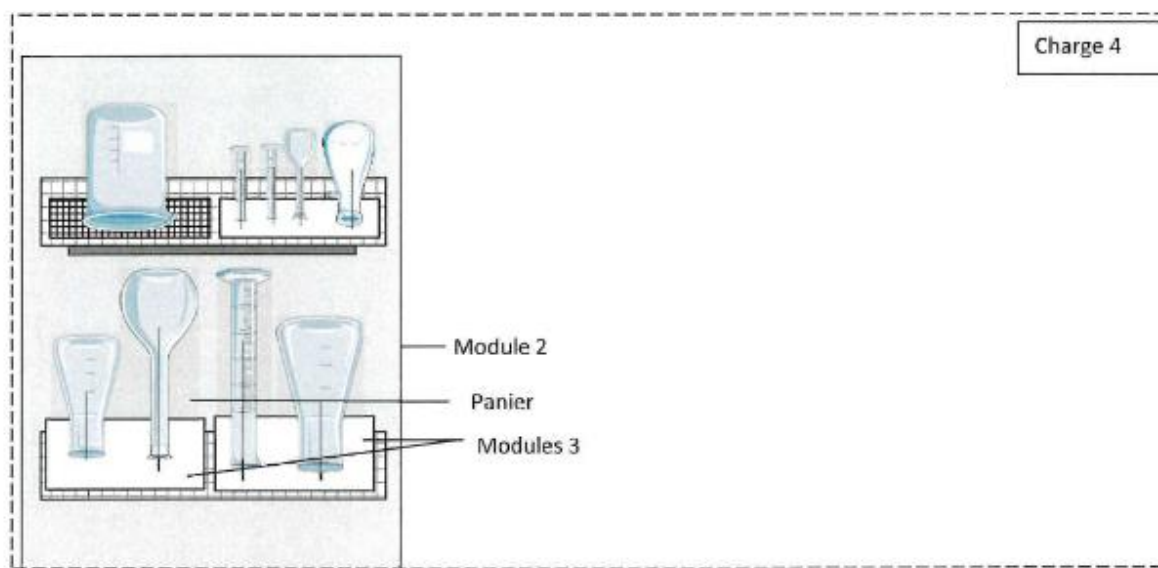
Pour aller plus loin, il serait pertinent d'étendre cette étude à d'autres sites de production et d'y intégrer un programme de formation continue pour le personnel chargé de la qualification. Cela favoriserait une mise à jour régulière des compétences, un renforcement de la qualité des qualifications, ainsi qu'une adaptation continue aux avancées technologiques.

En conclusion, cette thèse présente une synthèse des bonnes pratiques pour la qualification d'un équipement de nettoyage et l'élaboration d'une stratégie de validation en laboratoire de contrôle qualité. Elle introduit ainsi un exercice d'assurance qualité qui pourrait transformer les méthodes de travail et garantir des standards élevés dans le domaine. Ce travail ouvre la voie à des améliorations significatives dans la gestion de la qualité, incitant à une réflexion sur l'avenir des pratiques en laboratoire.

Annexes :

Annexe 1 : Types de charges représentant une utilisation en routine





Annexe 2 : Tableau de solubilité selon la Pharmacopée Européenne

Termes descriptifs	Volumes approximatifs de solvants en millilitres par gramme de substance			
Très soluble	inférieur à	1		
Facilement soluble	de	1	à	10
Soluble	de	10	à	30
Assez soluble	de	30	à	100
Peu soluble	de	100	à	1000
Très peu soluble	de	1000	à	10 000
Pratiquement insoluble	plus de			10 000

Bibliographie :

- [1] « 20240613-guide-bpf-2024-2.pdf ». Consulté le: 17 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/06/13/20240613-guide-bpf-2024-2.pdf>
- [2] « LES CLÉS DU NETTOYAGE INDUSTRIEL - LE CERCLE DE SINNER », Arcane Industries. Consulté le: 17 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.arcane-industries.fr/content/24-les-cles-du-nettoyage-industriel-le-cercle-de-sinner>
- [3] « Cleaning Mechanism - an overview | ScienceDirect Topics ». Consulté le: 17 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/cleaning-mechanism>
- [4] « Définitions », Techniques de l'Ingénieur. Consulté le: 25 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/sciences-fondamentales-th8/constantes-mecaniques-et-viscosite-42339210/tensions-superficielles-et-interfaciales-k475/definitions-k475niv10001.html>
- [5] « Mouillabilité des surfaces ». Consulté le: 16 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://processs.free.fr/page/mouillabilite-surfaces/3269>
- [6] « LES TENSIOACTIFS ». Consulté le: 17 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/TENSIOACTIFS.html>
- [7] « Notions de tension de surface et de mouillabilité [HYDRAULIQUE pour le génie des procédés] ». Consulté le: 16 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://sites.cnam.fr/industries-de-procedes/ressources-pedagogiques-ouvertes/hydraulique/co/3grain_tensionSurface.html
- [8] « La dissolution dans l'eau - 5e - Cours Physique-Chimie - Kartable ». Consulté le: 9 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.kartable.fr/ressources/physique-chimie/cours/la-dissolution-dans-leau/11855>
- [9] F. explicative de la leçon: R. des alcools | Nagwa, « Fiche explicative de la leçon: Réactions des alcools | Nagwa ». Consulté le: 9 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nagwa.com/fr/explainers/627105420456/>
- [10] H. K. says, « Advanced Cleaning Mechanisms: Oxidation », TechNotes – Critical Cleaning Advice from Alconox Inc. Consulté le: 25 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://technotes.alconox.com/industry/advanced-cleaning-mechanisms/advanced-cleaning-mechanisms-oxidation/>
- [11] « La classification des produits d'entretien ». Consulté le: 20 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.delcourt.fr/blog/classification-produits-entretien-n8>
- [12] « Chimie du calcaire ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.jeanduperrex.ch/Site/Calcaire.html>
- [13] « Dilatation Thermique Des Liquides Photo stock - Illustration du éthanol, moléculaire: 121454920 », Dreamstime. Consulté le: 26 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.dreamstime.com/dilatation-thermique-des-liquides-image121454920>
- [14] « ich-q-3-r2-impurities-new-drug-substances-step-5_en.pdf ». Consulté le: 19 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-3-r2-impurities-new-drug-substances-step-5_en.pdf
- [15] « international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-q3d-elemental-impurities-step-5-revision-2_en.pdf ». Consulté le: 26 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-q3d-elemental-impurities-step-5-revision-2_en.pdf
- [16] « Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products ».
- [17] C. Bolzan, « La validation de nettoyage en industrie pharmaceutique: validation des prérequis, principe et application au cas particulier d'une centrale de pesées ».
- [18] « Nettoyage de verrerie de laboratoire : manuel ou en machine, quelle solution choisir ? » Consulté le: 17 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.miele.fr/p/nettoyage-de-verrerie-de-laboratoire-manuel-ou-en-machine-quelle-solution-choisir-5701.htm>
- [19] « MSOST-1-6-C3-DMF-Nature-du-signal-_-analogique-ou-numérique.pdf ». Consulté le: 18 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://ent2d.ac-bordeaux.fr/disciplines/sti-college/wp-content/uploads/sites/63/2019/05/MSOST-1-6-C3-DMF-Nature-du-signal-_analogique-ou-num%C3%A9rique.pdf
- [20] « Qu'est-ce que le 6S Lean ? 5S + Sécurité », SafetyCulture. Consulté le: 18 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://safetyculture.com/fr/themes/methode-6s/>
- [21] admin, « Diagramme spaghetti : une solution simple et efficace », Theos Consulting. Consulté le: 22 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://theos.fr/diagramme-spaghetti-une-solution-simple-et-efficace/>
- [22] « Méthode 5S → Explications et exemple des 5S - LEAN ». Consulté le: 29 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sesa-systems.com/methode-5s-demarche-pour-un-environnement-organise>
- [23] S. Canada, « Guide sur la validation des procédés de nettoyage (GUI-0028) ». Consulté le: 19 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/validation/directive-validation-procedes-nettoyage-guide-0028/document.html>
- [24] « ICH Q2(R2) Validation of analytical procedures - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA) ». Consulté le: 19 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2r2-validation-analytical-procedures-scientific-guideline>
- [25] « ICH guideline Q9 on quality risk management ».
- [26] C. canadien d'hygiène et de sécurité au travail Gouvernement du Canada, « CCHST: Danger et risque - Évaluation des risques ». Consulté le: 28 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.cchst.ca/oshanswers/hsprograms/hazard/risk_assessment.html
- [27] « PI 006-3 Recommendation on Validation Master Plan.pdf ». Consulté le: 29 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/PI%20006-3%20Recommendation%20on%20Validation%20Master%20Plan.pdf>
- [28] « La détermination du taux de recouvrement est une étape préliminaire, nécessaire lors d'un exercice de validation du nettoyage », A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. Consulté le: 29 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/determination-taux-de-recouvrement-etape-preliminaire-necessaire-lors-dun-exercice-de-validation-nettoyage-vague-54/>

- [29] D. METZ, « Qu'est-ce qu'un schéma PID ? », FTZ Informatique Industrielle. Consulté le: 18 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ftz.fr/quest-ce-quun-schema-pid/>
- [30] « ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system - Step 5 ».

Réactions chimiques dessinées par Eric PLOYET

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

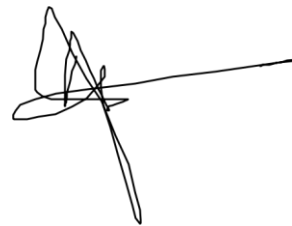
Je, soussigné (e)Amélie PLOYET.....

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 :



N   tudiant : 21901703

N  Thèse : 2

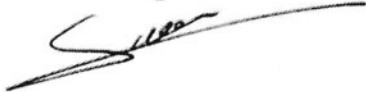
Nom et Prénom : PLOYET Amélie

Sujet : Installation et Qualification d'un laveur-désinfecteur et mise en place d'une stratégie de validation de nettoyage au sein d'un laboratoire de Contrôle Qualité.

Tours, le : 24/01/2025.....

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Nom(s) et signature(s)

A. SIMON Judickael


Katel HERVE-AUBERT



Vu et Transmis :

Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques



Pr Denys BRAND

 100

PLOYET Amélie

N° 2

TITRE DE LA THÈSE

Installation et qualification d'un laveur-désinfecteur, et mise en place d'une stratégie de nettoyage au sein d'un laboratoire de contrôle qualité.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La validation de nettoyage est au centre de la production de substances pharmaceutiques, elle garantit que l'ensemble des équipements et l'ensemble du matériel soient correctement nettoyés permettant d'assurer la qualité des étapes où un matériel propre est essentiel.

Cette thèse intitulée « Installation et qualification d'un laveur-désinfecteur et mise en place d'une stratégie de validation de nettoyage au sein de contrôle qualité » abordera dans un premier temps la définition des bases d'un bon nettoyage ainsi que les différents leviers physiques et chimiques mobilisables, tels que les agents de nettoyages spécifiques, les paramètres de temps et de température de consigne, appliqués au milieu pharmaceutique.

Elle explorera ensuite la qualification d'équipement en s'appuyant sur les référentiels concernant les laveur-désinfecteurs, où seront détaillées les normes et réglementations en vigueur qui encadrent cette étape de la mise en service d'un tel équipement.

Pour finir, la troisième partie présentera la stratégie de validation de nettoyage dans l'environnement qu'est un laboratoire de contrôle qualité, avec ses enjeux et ses contraintes. Les différentes étapes nécessaires à sa mise en place seront décrites et mettront en avant l'importance de la validation de nettoyage de la verrerie analytique dans la qualité des résultats obtenus.

Il y est entre autres détaillé l'établissement de critères d'acceptations, la définition des « worst-case », ainsi que les aspects théoriques, méthodologiques et réglementaires d'un test de recouvrement.

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

VALIDATION DE NETTOYAGE ; CONTROLE QUALITE ; WORST CASE ; ANALYSE DE RISQUE ; CRITERES D'ACCEPTATION ; QUALIFICATION

JURY

PRÉSIDENT : Igor CHOURPA, Professeur (Département Nanomédicaments et Nanosondes, UPR 4301 CBM CNRS à l'UFR de Pharmacie de Tours),

MEMBRES :

Katel HERVE-AUBERT, Enseignant-chercheur (Département Nanomédicaments et Nanosondes, UPR 4301 CBM CNRS à l'UFR de Pharmacie de Tours), Docteure en pharmacie et directrice universitaire de thèse.

Judickaël SIMON, Responsable du laboratoire de Contrôle Qualité physico-chimie, Docteur en pharmacie thésé à l'université de Tours, directeur universitaire de thèse.

Genoveffa DI BLASI, CEO of Eloa pharma (BLOIS), Docteure en pharmacie et membre du jury.

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 24/01/2025 à la faculté Philippe MAUPAS.