

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2018

THESE 2018/TOU3/2084

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Yoann PELZER

Nettoyage et désinfection des équipements de conditionnement
: enjeux, problématiques et solutions d'amélioration continue
sur un site de fabrication de produits pharmaceutiques et
cosmétiques.

Le Lundi 26 novembre 2018

Directeur de thèse :

Mme Sandrine JOLLY

Jury :

Président : Mme le Professeur Sophie GIROD - FULLANA

1^{er} assesseur : Mme Sandrine JOLLY

2^{ème} assesseur : Mr le Docteur Cédric LEBASTARD

3^{ème} assesseur : Mr le Professeur Jean-Edouard GAIRIN

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maitres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUAJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VMIEN S.	Biochimie	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. Olichon A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Table des matières

Introduction	12
--------------------	----

Partie 1

I. Historique de l'hygiène, du nettoyage et de la désinfection	14
A. L'Hygiène et le nettoyage	14
B. La désinfection	15
1) Avec des agents chimiques.....	15
2) Avec des agents physiques.....	15
3) Avec des agents biologiques.....	16
II. Le nettoyage et la désinfection dans l'industrie pharmaceutique	17
A. La contamination	17
1) Les différents types de souillures	17
2) L'origine et les vecteurs de la contamination croisée.....	19
B. Le nettoyage	20
1) Définition.....	20
2) L'action du nettoyage	21
3) Les types de nettoyage	25
4) Les principes du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique.....	26
5) Les détergents	26
C. La désinfection	29
1) Définition.....	29
2) L'action désinfectante	30
3) Les principes fondamentaux de la désinfection	31
D. Mode opératoire nettoyage et désinfection	32
E. Le contrôle visuel	33
1) Le contrôle visuel permanent	33
2) Le contrôle visuel final.....	33
3) Outils et conditions de réalisation.....	34
F. Progrès et innovations.....	35
1) Vers des détergents spécifiques	35
2) Vers des analyses automatisées multicritères.....	35
3) Vers des équipements de nettoyage et désinfection entièrement automatisés.....	36
III. Les aspects réglementaires	38

A.	Les Bonnes pratiques de Fabrication	38
1)	Chapitre 3 : locaux et matériel.....	38
2)	Chapitre 4 : documentation	40
3)	Chapitre 5 : production.....	40
B.	FDA – GMP	41
C.	L'ISO 22716	42
IV.	La validation de nettoyage.....	44
A.	Définition	44
B.	Contexte qualitatif.....	44
C.	Les acteurs de la validation de nettoyage.....	45
D.	Prérequis à la validation de nettoyage.....	46
1)	Les recettes de nettoyage	47
2)	Documentation	47
3)	Equipements et matériel de nettoyage	48
4)	Les méthodes analytiques.....	48
5)	Les critères d'acceptation.....	48
E.	Déroulement de la validation de nettoyage.....	50
1)	Détermination du produit servant à la validation du procédé	50
2)	Détermination du critère d'acceptation	52
3)	Les points de prélèvements	52
4)	Les méthodes de prélèvement	52
5)	Validation des durées de stockage des équipements.....	53
6)	Le système documentaire	54

Partie 2

I.	Les laboratoires Pierre Fabre	56
A.	Historique	56
B.	Quelques chiffres clés	57
II.	Le Groupe Pierre Fabre Dermo-Cosmétique (PFDC)	59
A.	Produits commercialisés par le Groupe PFDC	59
B.	Structure générale.....	59
C.	Organisation du Site de Soual	60
III.	Solutions d'Amélioration Continue des mesures de nettoyage et désinfection sur le site de SOUAL.....	62
A.	Problématiques et objectifs	62
B.	Etat des lieux.....	62

1)	Les équipements de conditionnement	63
2)	Pratiques de nettoyage et désinfection retrouvées au Conditionnement sur le site de Soual.....	66
C.	Problématiques identifiées et solutions apportées	79
D.	Actualisation des pratiques.....	80
1)	La mise en place d'un nettoyeur / désinfectant : le spray ELUSEPT	80
2)	Revue des consignes de fréquence de nettoyage et désinfection en fonction de la classe de précaution du produit	85
3)	Suppression de la désinfection systématique d'équipements sur une ligne de Conditionnement	89
4)	Conclusion sur l'actualisation des pratiques	93
E.	Harmonisation des pratiques	93
1)	Fusion des instructions de nettoyage des lignes démontables	93
2)	Conclusion sur l'harmonisation des pratiques	97
F.	Validation de procédés	98
1)	Harmonisation du temps de stockage propre des pompes du conditionnement.....	98
2)	Conclusion sur la validation de procédés	101
G.	Formation du personnel	101
1)	La formation sur la LIST_SOU_0400 : consignes de nettoyage / désinfection à appliquer au Conditionnement en fonction des classes de produits	102
2)	Conclusion sur la formation.....	104
Partie 3		
I.	Résumé des activités réalisées	106
II.	Démarche logique utilisée	107
III.	Diagramme de Gantt des missions réalisées.....	108
Conclusion		109

Table des figures

Figure 1 : Diagramme des "5M"	19
Figure 2 : Phénomène de mouillage.....	22
Figure 3 : Illustration du pouvoir des tensioactifs	22
Figure 4 : Déplacement de la souillure	23
Figure 5 : Roue de Sinner	24
Figure 6 : Type de détergent en fonction du type de souillure	27
Figure 7 : Etapes du cycle de nettoyage et désinfection	32
Figure 8 : Historique de la dermo-cosmétique	56
Figure 9 : Répartition des collaborateurs du Groupe Pierre Fabre (hors France).....	57
Figure 10 : Répartition des sites Pierre Fabre en France	58
Figure 11 : huit produits phares du Groupe PFDC.....	59
Figure 12 : Usine de Soual	59
Figure 13 : Pompe de conditionnement	63
Figure 14 : Remplisseuse d'une ligne "tubes"	64
Figure 15 : Trieuse pondérale	64
Figure 16 : Fardeleuse d'une ligne de Conditionnement.....	65
Figure 17 : Encaisseur	65
Figure 18 : Palettiseur	65
Figure 19 : Scotcheur	66
Figure 20 : Extrait de la procédure des règles d'identification et de stockage du matériel propre.....	67
Figure 21 : extrait de l'instruction mentionnant les consignes à appliquer.....	68
Figure 22 : Liste concernant les consignes à appliquer en fonction de la classe de précaution	69
Figure 23 : Formulaire de suivi des nettoyages de la ligne 89	70
Figure 24 : Les 4 classes différentes de produits.....	71
Figure 25 : Liste détaillant les fréquences de nettoyage et de désinfection	71
Figure 26 : Les différents types de produits.....	72
Figure 27 : nettoyage manuel en laverie	73
Figure 28 : laveuse contenant le panier supportant les pièces à nettoyer.....	74
Figure 29 : nettoyage d'une pompe sur le NEP de la laverie	75
Figure 30 : Fiche technique du Break-Up	77
Figure 31 : Face avant du spray nettoyant / désinfectant ELUSEPT	78
Figure 32 : exemples de godets	79
Figure 33 : exemple de contenant abritant du Break-Up à 2%.....	81
Figure 34 : Exemple de souillures réalisées en laverie sur une surface inox	83
Figure 35 : Activité détergente de l'alcool à 70° à gauche versus le spray ELUSEPT à droite.....	84
Figure 36 : Tableau de résultat des essais menés	84
Figure 37 : Essai de reformulation des consignes	86
Figure 38 : Document reformulé et validé.....	88
Figure 39 : Résumé des actions liées à la demande de changement	91
Figure 40 : Chiffrage économies potentielles.....	92
Figure 41 : page de garde de l'instruction finale	95
Figure 42 : Page de l'instruction de nettoyage des lignes démontables.....	96

Figure 43 : entête de l'instruction validée	97
Figure 44 : Exemple de diapositive interactive	103
Figure 45 : Autre exemple de diapositive interactive	103
Figure 46 : Schéma résumé des missions réalisées.....	106
Figure 47 : Schéma fonctionnel de la méthodologie appliquée	107
Figure 48 : Diagramme de Gantt des missions réalisées.....	108

Liste des abréviations

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CIP : Cleaning In Place

COT : Carbone Organique Total

EPI : Equipement de Protection Individuel

FDA : Food and Drug Administration

GMP : Good Manufacturing Practices

ICH : International Conference on Harmonisation

ISO : Organisation internationale de normalisation

KOH : Hydroxyde de Potassium

MACO : Maximum Allowable Carry Over

NAOH : Hydroxyde de Sodium

NEP : Nettoyage En Place

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

PDE : Permitted Daily Exposure

pH : potential Hydrogen

PPM : Partie Par Million

TACT : Température – Action mécanique – action Chimique – Temps.

UP : Unité de Production

Remerciements

Je souhaite chaleureusement remercier :

Maman, Papa,

Pour m'avoir permis d'être aujourd'hui ce que je suis, pour m'avoir toujours soutenu dans mes études, pour tout l'amour que vous m'avez porté et pour votre exemple. Je suis fier d'être votre fils.

Mme le Professeur GIROD – FULLANA, Mr le Professeur GAIRIN,

Pour les enseignements que vous m'avez dispensés tout au long de ces années d'études et pour votre implication dans cette thèse.

Sandrine,

Pour m'avoir accordé ta confiance, pour tout le savoir que tu m'as transmis, pour ton suivi au quotidien durant ces deux dernières années, pour l'expérience que tu m'as fait acquérir au sein de ton équipe sur le site Pierre Fabre de Soual et pour ta bonne humeur.

Cédric, Anne-Sophie,

Pour m'avoir transmis au quotidien votre bonne humeur, votre amitié, vos enseignements, vos conseils divers et variés (lettre de motivation). Que de bons moments passés ces deux dernières années. Vous êtes mes collègues, mes parents professionnels, mes amis. Ne changez pas !

Emilie,

Pour l'amour que tu me portes, pour ton aide et ta présence au quotidien, pour ton implication dans cette thèse, pour toute cette joie et ce bonheur que tu me donnes, pour être ce que tu es.

Nicolas, Aubin,

Pour m'avoir permis de vivre une enfance heureuse, pour tous ces moments partagés, pour cet amour fraternel, et pour votre présence à mes côtés lors des moments difficiles.

Jean,

Pour notre amitié, pour ces années de folie, pour le Championnat, pour avoir été présents dans tous les bons et mauvais moments. À vie.

Maxime, Jean,

Pour votre amitié, pour ces moments extraordinaires de rigolade, de partage, de vie. Je suis fier d'être votre ami.

Julie, Julien, Antoine,

Pour ces deux premières années d'amitié riches en souvenirs, en aventures, en rigolades. Fier d'être de la Branlos'Corp®. À toutes ces années futures de partage.

Julien,

Pour toutes ces bonnes idées qu'on a eu, pour nos rigolades, pour ces cinés à deux, ces rituels, cette amitié.

Ma famille,

Pour m'avoir donné sans compter, pour tous ces moments de joie partagés.

Introduction

Le nettoyage et la désinfection des équipements sont des étapes essentielles dans le procédé de fabrication des médicaments au sein des industries pharmaceutiques et cosmétiques. Les autorités réglementaires insistent actuellement sur la notion de maîtrise de ces étapes de nettoyage et désinfection. En effet, un nettoyage et une désinfection maîtrisés garantissent la sécurité du patient ainsi que la qualité du produit fini commercialisé.

De nombreuses thèses existent sur la Validation du nettoyage. Effectivement, il s'agit d'un outil indispensable permettant de prouver la conformité d'un procédé de nettoyage ou de désinfection.

Cependant, il n'existe que peu d'écrits sur l'optimisation au quotidien des pratiques de nettoyage et désinfection des équipements de fabrication des médicaments ou produits cosmétiques.

Cette thèse sera donc consacrée à l'étude de problématiques rencontrées sur le nettoyage et la désinfection d'équipements de conditionnement dans une industrie pharmaceutique et cosmétique. Nous verrons quelles sont les solutions d'Amélioration Continue qui ont été mises en place pour répondre à ces problématiques.

Partie 1 : Les bases du nettoyage et de la désinfection en industrie pharmaceutique

I. Historique de l'hygiène, du nettoyage et de la désinfection

A. L'Hygiène et le nettoyage

Le mot « hygiène » tire son origine du grec ancien « ὑγιεινός », ou encore « hugieinós » qui a comme signification : « bon pour la santé ». Ainsi, ce mot résume dès lors que les notions d'hygiène et de propreté sont essentielles au maintien d'une bonne santé. Hygie était d'ailleurs pour les Grecs la déesse de la santé et de la propreté, et le mot « hygiène » dérive de son nom (Salabert, S., 2008).

Les Grecs ont donc, dès l'Antiquité, mis en place des bains publics afin de pouvoir entretenir leur hygiène. L'eau avait déjà, à cette époque, un pouvoir reconnu de purification du corps par élimination des éléments indésirables.

De même, Hippocrate, médecin de l'antiquité, était un fervent défenseur de l'hygiène qu'il utilisait à des fins curatives et préventives. Il rédigea 3 écrits portant sur la diététique, la propreté et l'hygiène.

Au Moyen-Âge, les pratiques d'hygiène corporelle se développent notamment avec des mesures telles que le lavage des mains avant le repas, ou encore s'essuyer la bouche avant de boire. Les bains publics connaissent également un vrai essor durant les 13^{ème} et 14^{ème} siècles. Cependant, la pression de l'Eglise Catholique et la peste noire vont progressivement avoir pour conséquence la fermeture de ces bains durant les 16^{ème} et 17^{ème} siècles (Vacon, 2006.). En effet, les médecins de l'époque pensaient que l'eau était vectrice de la peste, et que celle-ci se transmettait dans les bains par entrée de l'eau dans les pores de la peau.

Ainsi, à l'époque de la renaissance, l'hygiène n'est plus assurée par le nettoyage avec de l'eau, car celle-ci est toujours suspectée de transmettre de nombreuses maladies. Une toilette sèche est privilégiée, par friction avec un linge propre. L'hygiène se détériore donc durant cette période. Les parfums font cependant leur apparition, et servent à la fois à cacher les mauvaises odeurs mais aussi à désinfecter le corps.

Il faut attendre le 18^{ème} siècle pour que le nettoyage par l'eau revienne progressivement au goût du jour. Les premiers cabinets de bains privés se développent, et l'hygiène par l'eau redevient un signe de purification du corps.

Au 19^{ème} siècle, la mise en évidence de microorganismes et la « théorie de germes » mise en avant par Pasteur vont considérablement renforcer les mesures d'hygiène. C'est à partir de cette période que l'on connaît un véritable essor du savon et des premiers détergents, et que l'on commence à comprendre l'intérêt du nettoyage des éléments de notre entourage pour limiter les risques d'attraper des maladies.

En 1846, Ignace Philippe Semmelweis découvre le risque nosocomial, notamment avec le phénomène de fièvres puerpérales survenant dans de nombreuses maternités.

En effet, les femmes accouchant à la maison meurent moins que les femmes accouchant dans les maternités. Ceci est expliqué par le transfert de germes des mains des médecins, qui ne suivent pas de règles d'hygiène strictes.

B. La désinfection

Depuis l'Antiquité, on retrouve des actions de désinfection à la fois chimiques, physiques et biologiques.

1) Avec des agents chimiques

La plus ancienne référence de désinfection chimique date de -800 avant Jésus-Christ, ou Ulysse, dans l'Odyssée, demande que l'on brûle du soufre dans une maison où des hommes ont été tués afin de purifier l'air. Durant le Moyen-Âge, le soufre était aussi utilisé pour purifier les locaux pendant les épidémies de peste noire (Blancou 1995).

Les dérivés du mercure ont eux aussi été utilisés en Inde, en Chine, en Europe et en Egypte au cours des siècles pour conserver et désinfecter. En 1429, des dérivés du mercure ont été employés en Italie pour lutter contre la syphilis.

Il en est de même pour les alcalis, représentés principalement par la chaux qui fut utilisée au 18^{ème} siècle pour désinfecter les fontaines et les locaux durant les crises de peste. Les acides, dont le vinaigre est le chef de lance, sont utilisés en Egypte pour rincer les corps avant embaumement, puis durant des siècles pour désinfecter les plaies.

2) Avec des agents physiques

Quatre types de désinfection physique sont retrouvés au travers des siècles. Il s'agit de l'élévation de la température, de la fumigation, de la dessiccation et de la filtration.

Les soldats d'Alexandre le Grand, suivant les conseils d'Aristote, faisaient bouillir leur eau de boisson avant de la boire, dans le but de la libérer des maladies. De même, au Moyen-Âge, il était obligatoire, par décret du roi, de brûler les corps et vêtements des personnes décédées de peste, et de plonger dans l'eau bouillante les objets ne pouvant pas être brûlés (Blancou 1995).

La fumigation est utilisée depuis l'Antiquité dans le but d'assainir l'air. En -429 avant Jésus Christ, Hippocrate recommanda cette méthode pour lutter contre une épidémie frappant les bêtes et les gens d'Athènes. Plus tardivement, en 1745, lors de l'épidémie de peste bovine à Montpellier, la Faculté de médecine recommanda la fumigation des étables par du bois de genévrier et des vapeurs de vinaigre.

La dessiccation, qui associe généralement les rayons ultraviolets générés par le soleil à la chaleur, est une technique mentionnée en -700 avant Jésus-Christ pour assainir

les zones où des cadavres se sont trouvés. Cette méthode était aussi utilisée par les égyptiens pour l'embaumement des corps.

Enfin la filtration est utilisée dans le but de purifier depuis des temps très reculés. Les égyptiens mettaient en pratique cette méthode en filtrant le jus de raisin à travers des toiles. En 1757, la marine britannique recommande de filtrer l'eau à travers du sable et du charbon pour la rendre potable. Ce n'est cependant qu'au cours du 19^{ème} siècle que son utilisation pour réduire les charges de microorganismes est réellement démontrée.

3) Avec des agents biologiques

Ce sont des méthodes empiriques retrouvées depuis bien plus longtemps que la date des écrits les plus anciens.

L'enfouissement est la première d'entre elles. C'est sans doute la méthode de désinfection la plus anciennement utilisée par l'Homme. Elle consiste à enterrer les éléments considérés comme étant à risque afin de limiter les possibilités de transmission de maladies. Ainsi les hommes préhistoriques sont les premiers à avoir développé cette technique, dans le but de se couper de la puanteur des cadavres. Cette méthode d'enfouissement des cadavres, ou enterrement, a donc été dans un second temps sacralisée. De même, les soldats hébreux avaient tous en leur possession une pelle qui servait à l'enfouissement de leurs déjections (Blancou 1995). Ceci avait pour but de limiter la transmission de maladies.

La deuxième méthode étudiée, moins connue, est l'effet du temps pour décontaminer une zone. Effectivement, au 3^{ème} siècle avant Jésus Christ, on préconisait de laisser en jachère un an une parcelle où était mort un animal de façon suspecte, et cinq ans une parcelle où avaient été enterrés des corps humains.

Ce bref historique de l'hygiène, du nettoyage et de la désinfection a pour objectif de bien faire prendre conscience que des pratiques diverses ont été retrouvées tout au long des siècles passés. De plus, les Hommes ont très vite cerné que le nettoyage et la désinfection permettaient avant tout d'assurer la sécurité des populations, et dans un second temps de promouvoir l'image des personnes ou des biens.

Actuellement, en 2018, les objectifs des entreprises pharmaceutiques et cosmétiques sont exactement les mêmes.

II. Le nettoyage et la désinfection dans l'industrie pharmaceutique

A. La contamination

Tout d'abord, il faut comprendre que le produit va être soumis à des risques de contaminations par des souillures tout le long de son procédé de fabrication et de conditionnement. Ces souillures peuvent donc être responsables du phénomène de contamination croisée.

La contamination croisée peut être définie comme la contamination d'un produit sain par des poussières, gaz, vapeurs, aérosols, ou organismes issus d'autres produits, de matériel du procédé, d'opérateurs, de vêtements ou encore des locaux (Baricault, 2014.).

Deux types de contaminations croisées sont retrouvés :

- La contamination successive, qui peut être présente lorsqu'un équipement de fabrication ou de conditionnement est destiné à produire plusieurs produits différents. Ainsi, pour ce type de contamination croisée, le produit en cours de production est souillé par des résidus du produit précédemment présent sur l'équipement. Les degrés de risque pour le consommateur seront entièrement dépendants de la nature des produits fabriqués ;
- La contamination simultanée, qui est caractérisée par la contamination d'un produit fabriqué sur un équipement par un autre produit, fabriqué simultanément sur un autre équipement proche. Les facteurs humain et matériel sont ici prépondérants.

Différents types de souillures peuvent donc être à l'origine de la contamination du produit. Elles peuvent être de nature particulière (physique), chimique ou microbiologique (Bureau pour la connaissance des marchés industriels (BCMI), 2005). Le nettoyage et la désinfection ont donc pour vocation d'éliminer ces souillures, avec une efficacité plus ou moins prononcée sur chacune d'entre elles.

1) *Les différents types de souillures*

Les souillures, ou contaminants, sont caractérisées comme étant des contaminations d'une surface.

a) *Les contaminants particuliers*

C'est le type de contaminant le plus diversifié, et leurs tailles peuvent être extrêmement variables. Il s'agit de particules qui peuvent être représentées par des fibres, des poussières, du métal, du plastique, du papier, des insectes, de la peau, des cheveux, etc. Le domaine de ce qui peut être la cause d'une contamination particulière est très vaste. L'origine de ces contaminants peut être humaine, ou provenant du matériel,

d'excipients, de produits, des locaux. Les contaminants particulaires ne font donc pas partie de la composition du produit (Ladet, M., 2016).

Des salles de production à environnement contrôlé sont souvent mises en place pour limiter le nombre de petites particules en suspension dans l'air. L'air est en effet plus ou moins filtré pour diminuer ce taux particulaire.

Le comptage particulaire est une technique mise en place par les entreprises qui a pour but de détecter la présence d'un seuil anormal de particules dans un espace de production. Ce seuil dépend des spécificités requises pour l'espace de travail.

b) Les contaminants chimiques

Il s'agit de petites particules de liquides, de solides, ou de gaz appartenant à un produit chimique indésirable. Ces produits peuvent être représentés par des principes actifs, des agents d'entretien (détergents, désinfectants ou produits de maintenance) ou encore des produits de dégradation.

L'importance du risque pour la sécurité du consommateur va dépendre de la dangerosité du produit chimique contaminant, ainsi que de sa capacité à réagir avec le produit qu'il contamine. Il s'agit, avec la contamination microbienne, des types de contamination croisée qui sont potentiellement les plus dangereux, du fait qu'ils peuvent être à la fois inodores et invisibles.

Ces contaminants peuvent cependant faire l'objet d'un suivi quantitatif sur le produit fini, ou lors de validations de recettes de nettoyage et désinfection, dans le but de démontrer que le produit final en est exempt. Ce suivi quantitatif est une mesure permettant de limiter ce risque de contamination croisée.

c) Les contaminants microbiologiques

La contamination microbiologique est la contamination du produit par des organismes vivants. Ces organismes peuvent être représentés par des bactéries, des virus, des moisissures ou encore des levures. Le produit contaminé sert donc de base de survie ou de développement aux contaminants qui s'y trouvent.

Comme pour la contamination chimique, les conséquences d'une contamination microbiologique d'un produit peuvent être hautement néfastes pour le consommateur, du fait du caractère inodore, invisible et pathogène que peuvent avoir certains de ces contaminants.

Le Contrôle Qualité des produits finis a pour but l'identification et la quantification de potentiels contaminants microbiologiques. Il s'agit donc d'un moyen permettant de limiter le risque que le consommateur puisse avoir entre ses mains un produit contaminé.

2) L'origine et les vecteurs de la contamination croisée.

Le diagramme des « 5M » est un outil précieux permettant d'identifier globalement les différentes sources de contamination (figure 1). Il est cependant nécessaire, pour toute entreprise pharmaceutique, d'avoir une réflexion poussée des origines de tout type de contamination.

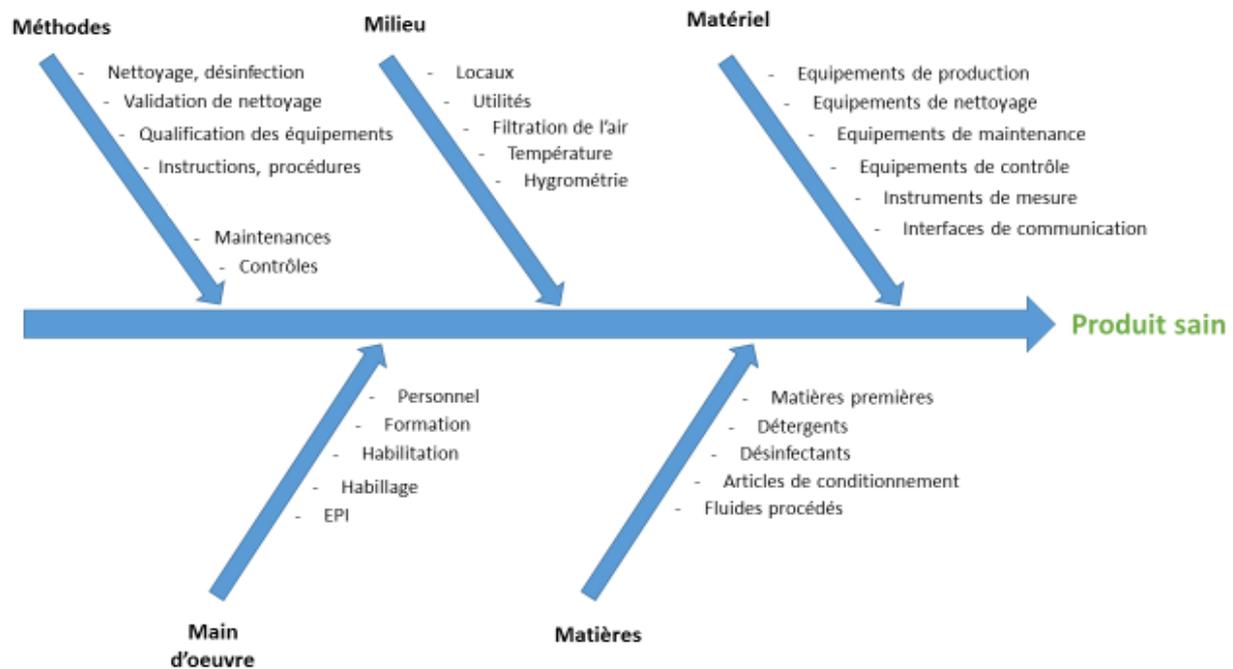


Figure 1 : Diagramme des "5M"

a) Méthodes

C'est un domaine sur lequel les entreprises peuvent agir mais qui est en même temps très complexe car très vaste. Il s'agit globalement de définir « comment » le produit doit être fabriqué, avec quelles contraintes, suivant quels flux et avec quelle méthodologie afin de limiter les risques de contamination croisée.

Une mauvaise gestion de la méthodologie de production est donc un vecteur de contamination croisée.

b) Milieu

Le milieu est caractérisé par l'espace de travail permettant la production des produits. L'environnement peut être plus ou moins contrôlé et isolé suivant le niveau de criticité d'une contamination possible du produit fabriqué. Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament (BPF), « les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits. » (Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament, 2017).

Le milieu est évidemment un important vecteur de contaminants particuliers, microbiologiques et dans une moindre mesure chimiques.

c) Matériel

Le matériel doit être adapté à la production du produit, en fonction des exigences prédéfinies par l'entreprise. Tout matériel non conforme ou non adapté entraîne des risques de contamination croisée qui peuvent être à la fois particuliers, chimiques ou microbiologiques.

La qualification du matériel, issue de la partie « Méthodes », permet de justifier qu'un équipement soit conforme. L'usure inévitable de l'équipement doit être elle suivie par les opérations de maintenance.

d) Main d'œuvre

Il s'agit du paramètre le plus difficilement contrôlable, et il est très difficile de le standardiser. Ainsi l'Homme représente la source la plus importante de contamination croisée, à la fois de nature chimique, particulière et microbiologique.

Les éléments de prévention de la contamination mis en place pour le personnel sont déterminants pour assurer la sécurité du consommateur et la qualité du produit. Les Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament insistent lourdement (un chapitre entier) sur les mesures à prendre concernant le personnel. Celui-ci doit être correctement qualifié et formé pour effectuer les missions relatives à son poste de travail. De plus, il doit être habilité si son activité le nécessite, et l'hygiène de chacun des collaborateurs doit être à la hauteur des exigences requises.

e) Matières

Les matières sont aussi une source de contamination croisée, et elles peuvent engendrer les 3 types de contamination. En effet, tout élément n'appartenant pas à la composition du produit peut, même s'il est normalement présent et bénéfique dans un autre produit, induire des risques importants pour la sécurité de l'utilisateur.

B. Le nettoyage

1) Définition

Le nettoyage, dans l'industrie pharmaceutique, peut être considéré comme l'action de séparer et d'éliminer des souillures généralement visibles d'une surface.

Ainsi, l'objectif premier du nettoyage mis en œuvre dans les industries pharmaceutiques est d'éliminer les contaminants présents sur les différents équipements du procédé de fabrication afin de réduire les risques de contamination

croisée du produit (F.Sliwinski, 1995). L'enjeu du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique est d'une importance capitale. Tout produit fini contaminé et délivré par une entreprise cosmétique ou pharmaceutique peut avoir une incidence majeure sur la sécurité de l'utilisateur. A l'heure où la concurrence est de plus en plus marquée, et où les consommateurs / patients sont de plus en plus exigeants, tout incident dû à une négligence des entreprises peut mettre directement en péril la survie de cette dernière.

2) *L'action du nettoyage*

Tout d'abord, il est important de comprendre que le nettoyage d'une surface dépendra de la nature de la souillure et de l'état de la surface. En effet :

- Plus les souillures sont petites, et plus elles sont difficiles à nettoyer. Ceci provient du fait qu'elles possèdent une adhérence au support qui est supérieure à celle des grosses particules ;
- Plus la souillure est ancienne, et plus elle sera difficile à nettoyer aussi. Les souillures anciennes subissent un phénomène de croutage, ce qui les rend plus résistantes aux actions de détergents, car ceux-ci ne peuvent pénétrer que difficilement à l'intérieur de la souillure ;
- Plus le support à nettoyer est rugueux et irrégulier, plus les souillures seront difficiles à éliminer. Ceci est particulièrement vrai pour les petites souillures qui vont se loger dans tous les recoins formés par les aspérités du support.

Le phénomène responsable de ce que l'on appelle communément le nettoyage est la détergence. Elle se caractérise par les actions physiques et chimiques qui sont mis en œuvre par un procédé de nettoyage pour éliminer les souillures d'une surface et les mettre en suspension dans la solution de lavage.

Les trois phénomènes principaux de la détergence sont chronologiquement le mouillage, le déplacement de la souillure puis son anti-redéposition (Mourna, H., 2010).

a) *Le mouillage*

Le mouillage est le premier phénomène mis en œuvre dans la détergence. Il se caractérise par la capacité du produit détergent à atteindre la souillure pour l'englober (figure 2).

Phénomène de mouillage

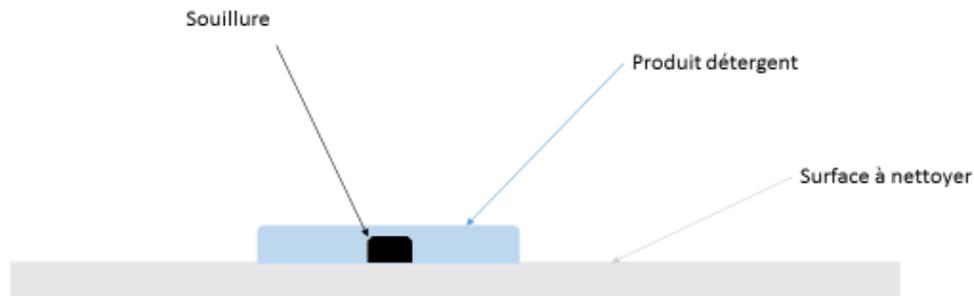


Figure 2 : Phénomène de mouillage

Les agents mouillants sont des adjuvants ayant la propriété d'augmenter la tension superficielle de l'eau. Au sein des détergents, ils sont représentés par les tensioactifs, ou encore appelés « agents de surface ».

Les tensioactifs sont des molécules amphiphiles, c'est-à-dire qu'elles présentent une extrémité hydrophile, qui va donc interagir fortement avec l'eau, et une extrémité lipophile et apolaire, qui va interagir avec les souillures, et plus particulièrement les graisses. Ils vont donc agir en augmentant la surface de contact du détergent sur la souillure, ce qui entraîne de facto l'augmentation de l'angle de contact entre la souillure et le support. Dès que cet angle de contact devient trop grand, les liaisons entre l'extrémité hydrophobe du tensioactif et la souillure deviennent plus fortes que celles liant la souillure au support, ce qui provoque donc son décollement (figure 3).

Pouvoir des tensioactifs

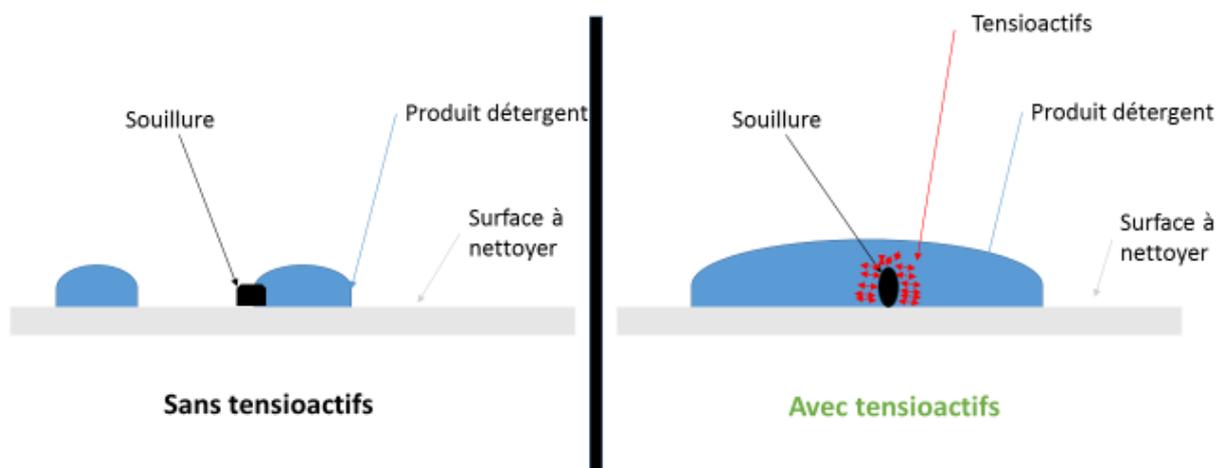


Figure 3 : Illustration du pouvoir des tensioactifs

b) Le déplacement de la souillure

Une fois que la souillure a été décollée, celle-ci va se retrouver dans la solution de lavage. Les tensioactifs jouent ici encore en grand rôle en permettant la formation de micelles qui vont avoir pour but de solubiliser la souillure. En effet, après décollage, les tensioactifs vont entièrement entourer la souillure par le biais de leurs extrémités hydrophobes. La souillure se retrouve donc « emprisonnée » dans la micelle (figure 4).

Il y a une certaine proportionnalité entre la concentration en tensioactif d'un détergent et sa capacité à émulsionner les souillures. Cependant cette proportionnalité est vraie jusqu'à un certain seuil, qui est représenté par la concentration micellaire critique du détergent.

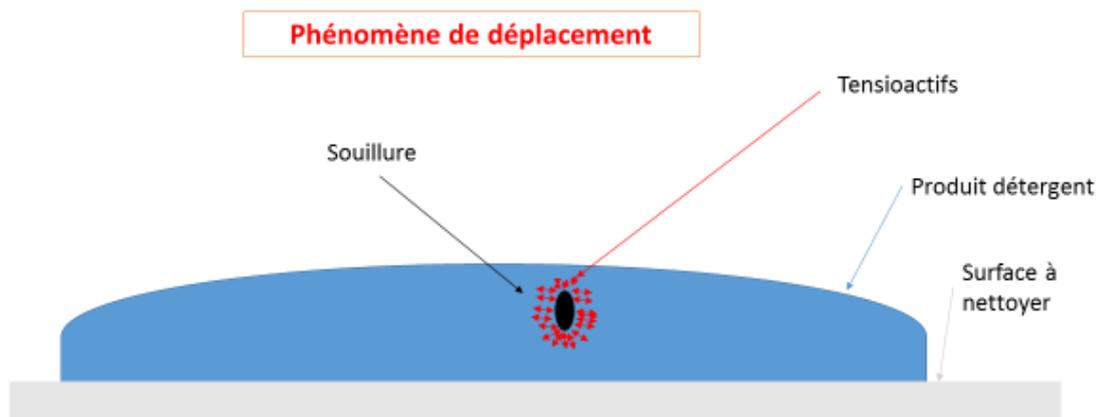


Figure 4 : Déplacement de la souillure

c) Le phénomène d'anti-redéposition

Lorsque la souillure est solubilisée dans la solution de lavage par l'intermédiaire des micelles, le plus grand risque est que cette souillure puisse se redéposer sur le support. Or les tensioactifs jouent encore une fois un rôle capital sur ce phénomène d'anti-redéposition par leurs propriétés électrostatiques. En effet, les parties polaires des micelles ont toutes le même signe isoélectrique. Ainsi les tensioactifs vont aussi se déposer sur le support par le biais de leur extrémité apolaire et lipophile. On aura donc une répulsion électrostatique entre les micelles et les tensioactifs sur le support, ce qui empêche donc les souillures de pouvoir se redéposer.

D'autres adjuvants, comme les dispersants, vont avoir un effet similaire des tensioactifs en évitant la formation d'agrégats pouvant se redéposer et en exerçant des forces de répulsion électrostatique grâce aux agents ioniques en solution qu'ils contiennent.

d) Paramètres influençant la détergence

Quatre paramètres principaux vont avoir une influence sur le phénomène de détergence. Il s'agit de la Température, de l'Action mécanique, de l'action Chimique et du Temps (TACT). Ces quatre paramètres sont interdépendants et doivent être pris en compte simultanément afin d'obtenir une détergence efficace et appropriée (Baricault, 2014.). La roue de Sinner illustre parfaitement cette interdépendance entre ces quatre paramètres (figure 5).

Si un paramètre venait à ne pas pouvoir être pris en compte pour des raisons techniques ou autres, il est encore plus important d'ajuster les paramètres restants avec précision pour aboutir à une détergence conforme aux attentes.

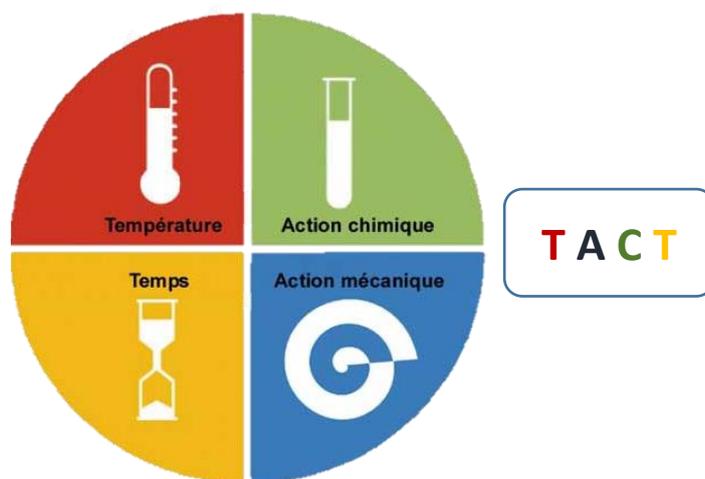


Figure 5 : Roue de Sinner

Température

Communément, il est souvent pensé que l'augmentation de la température a un effet bénéfique sur le phénomène de détergence. Ceci est en partie vrai pour une grande partie des détergents, mais ce n'est pas toujours le cas pour d'autres.

Il est donc très important d'adapter la température au type de souillure à nettoyer et aux détergents qui sont utilisés. Cette adaptation de la température permettra d'optimiser ce paramètre, et donc par conséquent le phénomène de détergence.

Action mécanique

Elle est d'une importance primordiale dans le phénomène de détergence, et plus elle est diversifiée, plus son action est efficace sur les souillures. Ainsi, on peut de nouveau insister sur l'importance de la qualification des équipements de nettoyage afin de démontrer que cette action mécanique est conforme aux attentes et permet un nettoyage (ou une détergence) efficace et reproductible.

Action Chimique

Ce paramètre est représenté par les caractéristiques des détergents utilisés. Le détergent miracle n'existe pas, il est donc essentiel d'adapter le détergent au type de souillures présentes. En effet, un détergent peut être très efficace sur une souillure grasse, et pourtant être aussi totalement inefficace sur les pigments contenus dans ces souillures. Il faut donc concevoir des associations de détergents, avec un dosage minutieux de chacun d'eux, en vue d'optimiser l'action chimique.

Temps

Il s'agit là de régler la durée de présence du détergent au contact de souillure. Il dépend du type de souillure et du détergent utilisé. C'est aussi un paramètre critique et qui doit être réglé avec précision. Si le temps de présence du détergent au contact de la souillure est trop faible, le détergent ne pourra pas exercer son action complète, comme pour le cas de l'action mécanique. En revanche, si ce temps est trop long, il n'y aura pas d'efficacité supplémentaire, et le temps et les détergents perdus font évidemment préjudice à l'entreprise.

3) Les types de nettoyage

Trois types de nettoyage sont retrouvés dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique. Il s'agit du nettoyage manuel, du nettoyage semi-automatisé et du nettoyage complètement automatisé.

Le nettoyage manuel est le type de nettoyage le moins reproductible, le plus sujet aux risques d'erreurs, et soumet les opérateurs au contact prolongé avec les détergents, qui sont souvent des produits nocifs. Il est réalisé dans des espaces prévus à cet effet, en laverie, et concerne tous les équipements qui ne font pas l'objet d'un procédé de nettoyage automatisé. Les opérateurs sont tenus de suivre un protocole de nettoyage établi et validé, et doivent utiliser les outils conformes à la réalisation efficace du nettoyage.

Le nettoyage semi-automatisé est globalement un nettoyage en 2 ou plusieurs étapes, comprenant des phases de nettoyage manuel suivies de phases de nettoyage automatisé. Un bon exemple pourrait être un pré-lavage manuel d'un composant, suivi d'un nettoyage automatisé dans un équipement de nettoyage dédié.

Un nettoyage complètement automatisé est caractérisé par un procédé de nettoyage où l'opérateur n'a aucune action à réaliser sur les composants qui sont nettoyés. Il s'agit effectivement du type de nettoyage le plus reproductible, et les industries pharmaceutiques et cosmétiques tendent à s'axer sur ce mode de nettoyage afin de pouvoir démontrer au quotidien l'efficacité et la reproductibilité des opérations de nettoyage. On appelle communément ce mode de nettoyage : le Nettoyage En Place (NEP), ou encore « Cleaning In Place » (CIP). Les équipements permettant d'assurer

le NEP doivent être qualifiés, et les recettes de nettoyage utilisées par ces NEP doivent être validées pour le type de souillure qu'elles traitent.

4) Les principes du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique

Communément, le nettoyage dans les industries pharmaceutiques et / ou cosmétiques repose sur 10 principes fondamentaux qu'il faut suivre et respecter :

- Le procédé de nettoyage doit être compatible avec les activités de production, avec la classe d'air du local et avec le niveau de propreté que l'on souhaite atteindre ;
- Le nettoyage ne doit ni étaler, ni diluer les souillures mais les éliminer ;
- Le nettoyage ne doit pas altérer les surfaces à nettoyer ;
- Le nettoyage ne doit pas engendrer de contaminations croisées ;
- Le nettoyage élimine plus de contaminations qu'il n'en apporte ;
- Le nettoyage s'effectue du moins sale vers le plus sale, et de haut en bas ;
- Le nettoyage s'effectue dans le sens de l'air et de la gravité ;
- Le nettoyage s'effectue de la zone la plus sensible vers la zone la moins sensible ;
- Le nettoyage réalisé fait l'objet de procédures approuvées ;
- Les opérateurs de nettoyage sont correctement formés aux règles de sécurité, d'hygiène et de nettoyage.

C'est à partir de ces 10 principes que peuvent souvent être identifiées les problématiques de nettoyage sur un site pharmaceutique.

5) Les détergents

Comme énoncé précédemment, le détergent miracle n'existe pas. Il est donc impératif de disposer de plusieurs détergents ayant des actions différentes en fonction des souillures retrouvées. Ces détergents vont donc se différencier par leurs caractéristiques physico-chimiques.

a) Comment choisir les bons détergents ?

Tout d'abord, le premier élément à prendre en considération est la nature des souillures retrouvées. C'est évidemment ce qui va conditionner principalement le choix des détergents.

Ainsi en fonction de la nature de la souillure, on sait déjà quel type de détergent est capable d'avoir une action significative. Des détergents acides, ayant un pouvoir désincrustant et / ou détartrant, auront un effet sur les souillures minérales ou métalliques. Les détergents neutres auront une action sur les souillures hydrosolubles. Les détergents alcalins sont préconisés pour les souillures organiques, de type graisse, huile ou protéine (figure 6).

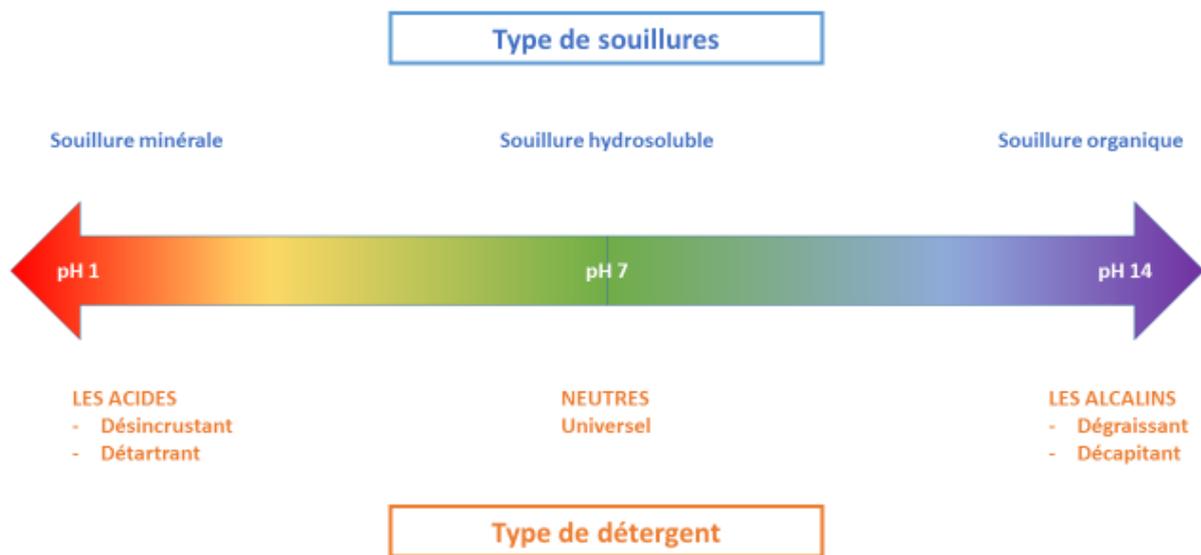


Figure 6 : Type de détergent en fonction du type de souillure

Une fois le type de souillure identifié, et le type de détergent choisi pour traiter cette souillure, il faut néanmoins prendre en compte d'autres facteurs essentiels. Ces facteurs sont représentés par :

- La nature de la surface à nettoyer. En effet, un des principes fondamentaux du nettoyage est que celui-ci ne doit pas altérer le support. Il faut donc s'assurer que les détergents retenus ne vont pas détériorer les équipements qui seront nettoyés. Si cela est le cas, il sera nécessaire de se tourner vers un autre détergent ;
- Le type de nettoyage. En fonction du type de nettoyage : manuel, semi-automatisé ou automatisé, les produits utilisés ne pourront pas forcément être les mêmes. En effet, si les détergents présentent des risques avérés pour la santé humaine, ils ne peuvent pas être utilisés en nettoyage manuel, même si pourtant leur efficacité est irréprochable. Cependant ces mêmes détergents pourraient convenir à une utilisation dans un système de NEP, où l'Homme n'a pas de possibilités de contact avec le produit ;
- L'impact environnemental. Des détergents très efficaces existent mais sont aussi potentiellement très dangereux pour l'écologie. C'est par exemple le cas des phosphates, qui sont actuellement en train d'être retirés des détergents usuels. Il est donc nécessaire de trouver des détergents possédant de bonnes capacités sur les souillures identifiées et qui puissent être éliminés convenablement par les moyens de traitement des effluents disponibles par l'entreprise ou le prestataire qui en est chargé ;
- Le coût. Une entreprise qui a la nécessité de nettoyer des très vastes volumes et fréquemment doit identifier un détergent qui puisse être dans une gamme de prix convenable ;
- La nature de l'eau. Tous les sites industriels ne bénéficient pas d'une eau ayant les mêmes caractéristiques. Il y a par exemple des eaux dures et des eaux douces, plus ou moins calcaires. Or les caractéristiques de l'eau peuvent jouer

un rôle dans le phénomène de transport et de solubilité du détergent. De plus, cette eau peut même réagir avec le détergent, ce qui est potentiellement néfaste concernant l'action de ce dernier sur les souillures.

De manière générale, un détergent complet est composé à 75% d'eau mélangée à une base alcaline ou une base acide en fonction du type de détergent. Les 25% restants sont représentés par les adjuvants, tels que les tensioactifs, les complexants, les dispersants, les oxydants, les séquestrants, les chélateurs.

b) Les détergents alcalins

Les détergents alcalins représentent la majorité des détergents retrouvés dans les industries pharmaceutiques et cosmétiques. Ils disposent d'un pH généralement supérieur à 10.

Leur utilisation concerne prioritairement les souillures organiques, qui peuvent être représentées par les graisses, les protéines, les acides aminés, les huiles, etc.

Les bases alcalines les plus courantes sont soit l'hydroxyde de potassium, généralement appelé potasse caustique (KOH), soit l'hydroxyde de sodium (NaOH), généralement appelé soude. Ces bases sont relativement peu onéreuses et présentent une compatibilité élevée avec la plupart des matériaux. Il est néanmoins important de les utiliser avec les équipements de protection adéquats.

c) Les détergents acides

Les détergents acides sont efficaces sur les souillures d'origine minérale ou métallique. Leur pH est en général inférieur à 4.

Les bases acides retrouvées sont souvent l'acide phosphorique, l'acide nitrique, l'acide sulfamique, l'acide citrique, l'acide formique et l'acide chlorhydrique dilué. Ces acides doivent faire l'objet de précautions d'utilisation particulières et leur dilution doit être parfaitement maîtrisée. Contrairement aux détergents alcalins, ces acides sont compatibles avec moins de matériaux. Il est donc primordial de bien étudier l'effet d'un détergent acide sur le support à nettoyer.

d) Les adjuvants

Les tensioactifs

Ce sont les agents les plus souvent retrouvés dans les détergents. Comme énoncé précédemment, il s'agit de molécules amphiphiles qui vont accentuer le phénomène de détergence.

On retrouve quatre types différents de tensioactifs :

- Cationiques. Ils sont chargés positivement et possèdent des propriétés bactéricides intéressantes. Cependant leur apport dans le phénomène de

détergence reste limité. Les ammoniums quaternaires sont un exemple de tensioactifs cationiques ;

- Anioniques. Ils sont chargés négativement. Leur utilisation courante dans le phénomène de détergence est efficace. Cependant, du fait de leur charge, ils peuvent réagir facilement avec d'autres produits, et ils possèdent un pouvoir moussant accentué qui peut être négatif pour certaines opérations de nettoyage ;
- Amphotères. Ces tensioactifs vont adopter une charge négative ou positive en fonction du pH de la solution dans laquelle ils se trouvent. Ils sont aussi retrouvés dans de nombreux produits cosmétiques et pharmaceutiques ;
- Non-ioniques. Ce sont les tensioactifs les plus utilisés pour promouvoir le phénomène de détergence. Ils ne possèdent aucune charge électrique et sont donc compatibles avec les autres tensioactifs. De plus, leur faible pouvoir moussant ainsi que leur polyvalence renforcent leur utilisation dans de nombreux détergents.

Les dispersants

Les dispersants ont pour objectif d'empêcher les particules ayant été enlevées du support à nettoyer et se trouvant dans la solution de nettoyage de se redéposer. Ils vont donc renforcer le pouvoir anti-redéposition du détergent. Leur usage n'est pas systématique.

Les complexants, séquestrants, chélateurs.

Ces agents sont des adjuvants qui vont empêcher la formation de dépôts minéraux ou métalliques. Ces adjuvants sont particulièrement utilisés pour renforcer la stabilité du produit détergent.

Par exemple, dans les régions où l'eau est très fortement chargée en minéraux, ces agents vont limiter les réactions entre détergent et eau de dilution par séquestration d'ions minéraux, ce qui renforce la stabilité et la qualité de la solution de nettoyage.

C. La désinfection

1) Définition

La désinfection, dans l'industrie pharmaceutique, peut être considérée comme l'action de séparer et d'éliminer des souillures généralement invisibles d'une surface. Dans de nombreuses normes, la désinfection a pour but d'éliminer 99,999% des germes d'un support.

La désinfection est donc l'opération qui va permettre de détruire les microorganismes. Elle est efficace uniquement sur les souillures microbiologiques, et ne peut être effectuée que si le support a été nettoyé, c'est-à-dire qu'il est propre. En effet, si le support est sale, les différentes souillures présentes vont faire office de caches pour

les microorganismes qui seront protégés de l'action du désinfectant. Le nettoyage a donc une action de détergence sur le support, qui consiste déjà à éliminer de nombreux microorganismes, mais seule la désinfection va aboutir à une suppression quasiment totale des germes présents.

2) L'action désinfectante

Deux types de désinfection peuvent être retrouvés sur un site pharmaceutique. Il s'agit de la désinfection thermique et de la désinfection chimique.

a) La désinfection thermique

Il est tout d'abord très important de comprendre que le principe de désinfection thermique n'est pas une stérilisation. En effet, les paramètres nécessaires permettant d'effectuer une désinfection thermique et une stérilisation thermique sont complètement différents. La désinfection thermique est moins exigeante qu'un procédé de stérilisation.

La plupart des désinfections thermiques retrouvées dans l'industrie pharmaceutique sont effectuées dans des laveurs-désinfecteurs (Edouard, S., 2005), et plus rarement des systèmes de NEP. En effet, pour aboutir à une désinfection thermique, une des caractéristiques principales doit être un maintien d'une certaine température pendant un temps défini. Or les laveurs-désinfecteurs sont des équipements clos qui peuvent aisément assurer ce maintien de la température. Les NEP, suivant leur agencement, ne peuvent pas tous le garantir en tout point du système.

La désinfection thermique va agir de manière physique sur les microorganismes en détruisant leurs composés organiques par effet d'une température très élevée. Cependant, suivant les types de microorganismes retrouvés, leur résistance à une température élevée peut être plus ou moins grande. Il est donc primordial de prendre en compte de façon synergique le facteur temps et le facteur température (Cafford, F., 1993).

80°C est la température seuil où il est établi qu'après un certain temps, tous les microorganismes connus sont détruits. On ne retrouvera donc pas de programmes de désinfection thermique ayant une température inférieure à 80°C. Généralement, deux programmes sont très souvent retrouvés dans les laveurs-désinfecteurs (tableau 1).

N° de programme	Température en degrés	Temps en minutes
1	80	10
2	93	5

Tableau 1 : programmes de désinfection thermique

Il est bien évidemment établi que les temps mentionnés sont des minimums à atteindre et peuvent être augmentés. De plus, il est aussi important de préciser que ces recettes de désinfection thermique doivent être validées dans le but de prouver leur conformité ainsi que leur répétabilité.

b) La désinfection chimique

Ce mode de désinfection est plus largement retrouvé dans les industries pharmaceutiques et cosmétiques, car il est souvent moins difficile à mettre en œuvre que son homologue thermique et est très polyvalent. On peut retrouver de la désinfection chimique dans les laveurs-désinfecteurs, dans les systèmes de NEP, et aussi en manuel. Elle s'effectue par le biais de produits désinfectants. La température d'utilisation des désinfectants chimiques n'excède pas 60°C.

Ce mode de désinfection repose sur une action chimique du produit désinfectant sur les microorganismes, ce qui a pour but de détruire des composés organiques essentiels à la survie de ces derniers. Cependant, à l'inverse de l'action physique de la désinfection thermique, on peut retrouver une grande diversité d'actions chimiques différentes permettant d'aboutir à la destruction des microorganismes. En effet, on va retrouver des désinfectants bactériostatiques, qui vont empêcher la croissance des microorganismes et donc provoquer leur mort, ou des désinfectants bactéricides, qui vont directement exercer une action létale sur les microorganismes.

Comme pour la désinfection thermique, il est absolument nécessaire de prendre en compte le facteur temps, qui est dépendant du désinfectant utilisé et des microorganismes retrouvés. En effet, même si les désinfectants utilisés dans l'industrie pharmaceutique ont le pouvoir d'éliminer quasiment tous les types de microorganismes, ces derniers n'auront cependant pas tous la même résistance au produit. Ainsi, par exemple, cinq minutes de temps d'application peuvent suffire à détruire toutes les bactéries, mais il sera nécessaire de laisser agir quinze minutes pour détruire certains virus.

En général les désinfectants retrouvés vont, comme pour les détergents, être composés de plusieurs molécules qui vont agir différemment mais synergiquement sur les microorganismes. Ceci a évidemment pour but de renforcer l'action du désinfectant.

Les principaux agents désinfectants pouvant être retrouvés sur un site pharmaceutique sont les ammoniums quaternaires, les biguanides, les aldéhydes, l'acide peracétique, les amines, le peroxyde d'hydrogène. L'alcool, dilué à 70%, exerce aussi un pouvoir désinfectant. Cependant son utilisation est de moins en moins privilégiée en raison de son manque d'efficacité par rapport à beaucoup d'autres produits. De nombreux produits désinfectants présentent des risques pour la santé humaine, il est donc primordial de disposer des équipements de sécurité individuels et collectifs pour la manipulation de ces produits.

3) *Les principes fondamentaux de la désinfection*

Par analogie au nettoyage, la désinfection repose elle aussi sur des principes fondamentaux qui sont les suivants :

- Ne désinfecter que ce qui est propre ;
- Ne jamais mélanger les produits ;
- Respecter les dilutions, les temps de contact et les températures ;
- Respecter les règles de conservation et les dates de péremption des produits ;
- Choisir le produit adapté ;
- La désinfection fait l'objet de procédures approuvées ;
- Le personnel doit être formé et si besoin habilité ;
- Connaître les dangers et les précautions liés à l'usage des produits ;
- Porter une tenue adaptée ;
- Utiliser seulement des contenants étiquetés.

Ces principes sont une aide permettant l'identification des problématiques de désinfection dans les industries pharmaceutiques et cosmétiques.

D. Mode opératoire nettoyage et désinfection

Afin de résumer le cycle de nettoyage et désinfection, le schéma ci-dessous a pour but d'illustrer le déroulement d'un cycle de nettoyage et désinfection (figure 7).

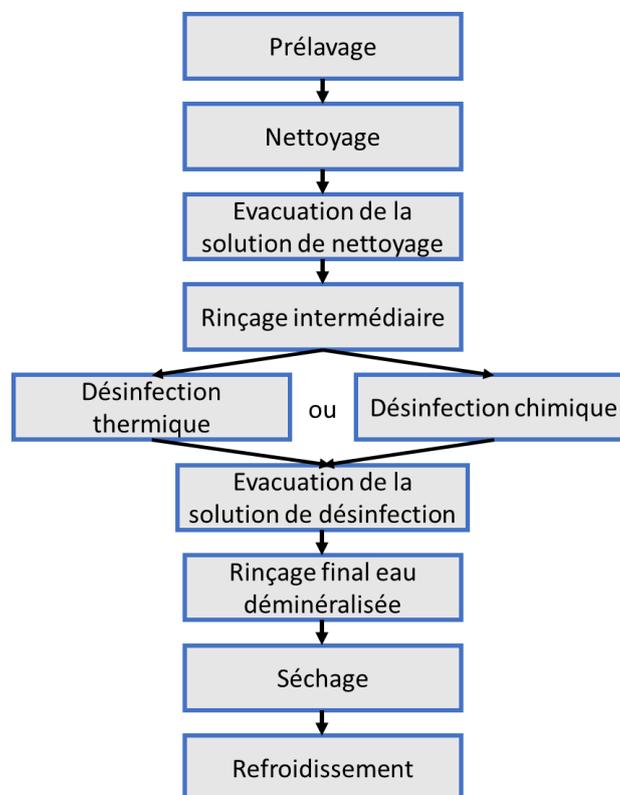


Figure 7 : Etapes du cycle de nettoyage et désinfection

Le séchage est une étape très importante qui est retrouvée à la fin d'un cycle de nettoyage ou nettoyage et désinfection. Ce séchage va à la fois limiter le dépôt de souillures microbiologiques et particulaires sur le matériel, mais aussi permettre aux opérateurs qualifiés d'effectuer le contrôle visuel, qui est une des opérations

garantissant la conformité d'un nettoyage et qui ne peut être réalisée que sur un équipement propre et sec.

E. Le contrôle visuel

Le contrôle visuel est la dernière étape du nettoyage ou nettoyage et désinfection. Il s'agit d'une opération faisant partie du processus de qualité qui a pour objectif de vérifier la conformité du nettoyage. Il consiste en une inspection précise de l'équipement propre et sec.

Un équipement est qualifié de visuellement propre s'il n'y a plus aucune trace de souillures visibles à l'œil nu dans des conditions optimales. Ces souillures peuvent être des résidus de produits, de détergents, de désinfectants, de calcaire ou d'autres projections. De plus, l'équipement propre doit être exempt de toute odeur résiduelle.

Deux types de contrôle visuel sont retrouvés : le contrôle visuel permanent et le contrôle visuel final.

1) *Le contrôle visuel permanent*

C'est un contrôle visuel qui va être réalisé à plusieurs reprises entre les différentes étapes de nettoyage. Il consiste en une inspection visuelle globale de l'équipement, afin de s'assurer que l'étape de nettoyage effectuée est conforme, et que l'équipement peut continuer le cycle de nettoyage.

Ce contrôle entre les différentes étapes de nettoyage a pour objectif premier de prévenir toute non-conformité en fin de nettoyage en analysant des éventuelles non-conformités en cours de nettoyage. Ces contrôles peuvent donc faire gagner un temps précieux en cas d'identification de problèmes de nettoyage au milieu du procédé, car seulement certaines étapes seront à refaire.

A titre d'exemple, un contrôle visuel permanent peut être mis en place après chaque étape de prélavage, dans le but de garantir que celui-ci est conforme. En effet, tout prélavage n'étant pas rigoureusement effectué et contrôlé peut mettre en péril le procédé de nettoyage qui suit, car l'équipement de nettoyage ne pourra assurer la conformité du nettoyage du fait que son fonctionnement n'est pas dans les limites établies. De plus, le risque ici est aussi de dégrader l'équipement de nettoyage, notamment par un encrassement trop important, ce qui peut occasionner des opérations de maintenance, et donc faire perdre un temps précieux à l'entreprise.

2) *Le contrôle visuel final*

Le contrôle visuel final est le garant de la conformité du nettoyage. Il se réalise sur le matériel propre, désinfecté et séché. Aucun contrôle visuel ne sera valide sur un matériel n'étant pas parfaitement sec, car les résidus peuvent être dissous dans l'eau,

donc invisibles à l'œil nu, mais pourtant bien présents et pourront se retrouver sur le support après sédimentation et séchage. Ce contrôle se réalise en deux étapes.

La première étape consiste à effectuer un contrôle global de tout l'équipement. Il doit être effectué avec une méthodologie et une organisation précise afin de quadriller du regard toutes les surfaces présentes de l'équipement.

La deuxième étape est représentée par le contrôle minutieux des points critiques de l'équipement. Les points critiques correspondent à toutes les géométries de l'équipement qui peuvent faire office de zones de rétention de produit, d'eau, de particules. Ces zones sont souvent symbolisées par des angles aigus, des joints, des trous, des parties concaves, etc. Le contrôle de ces parties est donc primordial pour garantir la conformité du nettoyage. Il est important de préciser que ces zones critiques sont identifiées et déterminées pour chaque équipement.

Idéalement, le contrôle visuel final doit être réalisé par deux personnes différentes, pour prendre en compte les diversités d'analyse issues du facteur humain.

3) Outils et conditions de réalisation

Les contrôles visuels ne peuvent être réalisés que si les conditions optimales sont réunies.

Tout contrôle visuel doit être réalisé en présence d'une source lumineuse abondante et suffisante. Si besoin, il faut utiliser une source lumineuse de précision, telle qu'une lampe torche par exemple, pour inspecter les endroits exigus et critiques qui sont privés de lumière.

Pour toute zone non accessible directement par le regard, il faut utiliser les outils adéquats permettant de vérifier la conformité du nettoyage de ces zones (Cordier, G., 2012). Par exemple, l'utilisation de miroirs et / ou de loupes peut être recommandée pour des zones difficiles à vérifier à l'œil nu.

Concernant la méthodologie de vérification visuelle des surfaces, elle est généralement la suivante :

- Angle de 45° entre l'axe du regard et la surface analysée. Il faut éventuellement faire varier cet angle en fonction des reflets ou zones à analyser ;
- L'inspection doit se faire de l'extérieur vers l'intérieur et de bas en haut ;
- Les grandes zones doivent faire l'objet d'un quadrillage visuel ;
- Si plusieurs éléments à contrôler se répètent (axes, buses, joints), il est nécessaire d'effectuer le contrôle un par un, en comptant leur nombre si besoin.

L'absence d'odeur s'effectue sur l'équipement propre, désinfecté et sec, dans une zone ventilée et éloignée de toute source d'odeurs parasites. Les personnes portant un parfum fortement odorant doivent décliner le contrôle.

Toute non-conformité observée sur un nettoyage ou un nettoyage et désinfection doit faire l'objet d'un signalement, suivi d'un nouveau cycle de nettoyage ou nettoyage et désinfection.

F. Progrès et innovations

1) *Vers des détergents spécifiques*

Les premières sources d'innovation du nettoyage concernent les détergents et dans une moindre mesure les désinfectants. En effet, depuis une quinzaine d'années, les moyens technologiques d'analyse à la disposition des entreprises permettent de caractériser les souillures avec précision afin de développer des détergents spécifiques et efficaces. L'ancienne méthode, qui est encore actuellement retrouvée, est l'approche empirique qui consiste à tester les différents détergents possédés par une entreprise, et de visualiser lesquels aboutissent à une efficacité optimale. Or actuellement cette démarche présente de nombreuses limites en matière d'efficacité face à la diversité des produits fabriqués par certaines entreprises.

De nombreux prestataires du secteur du nettoyage industriel commencent donc à proposer des études spécialisées des produits d'une entreprise, avec des résultats portant sur les caractéristiques physico-chimiques des souillures, afin de proposer un cocktail de détergents spécialisés pour ce type de souillure, avec des dosages strictement déterminés.

On peut aussi noter, en termes d'innovation sur les produits, la prise en compte du facteur « sécurité des opérateurs » par les entreprises leader du marché. En effet, les deux premiers prix des trophées de l'innovation du salon EUROPROPRE en 2017 ont été remis à des entreprises qui ont proposé des systèmes de recharge individuels se greffant directement sur les pulvérisateurs ou autres moyens de nettoyage, ce qui permet donc aux manipulateurs de ne pas être en contact direct avec le produit (La rédaction, 2017). Il faut effectivement toujours garder à l'esprit que les détergents présentent pour la plupart des risques pour la santé humaine et pour l'environnement.

On remarque aussi que les acteurs du domaine cherchent continuellement des nouveaux actifs détergents écoresponsables. Ainsi, le 3^{ème} pris du trophée de l'innovation du Salon EUROPROPRE de 2017 a été remis à une entreprise qui a su présenter une nouvelle gamme de détergents à base de principes actifs entièrement biodégradables (La rédaction, 2017).

2) *Vers des analyses automatisées multicritères*

Les innovations concernant le traitement de l'information sont actuellement en plein essor, et cela depuis seulement quelques années. Il ne s'agit pas d'innovations permettant d'améliorer directement les procédés de nettoyage et de désinfection, mais plutôt d'analyser leur conformité et surtout les raisons d'une éventuelle non-conformité.

En effet, les logiciels et applications de traitement de l'information sont particulièrement prisés des entreprises car leur polyvalence leur permet de se greffer de plus en plus sur toutes sortes d'équipements, et les critères mesurés sont de plus en plus nombreux.

Certaines solutions existent déjà depuis quelques années, notamment pour le suivi des paramètres critiques tels que la température, la pression, le temps, la conductimétrie, le coût des cycles sur un jour, semaine, mois, année, etc.

Ce qui est nouveau est la capacité de ces récents logiciels à traiter les analyses effectuées pour en faire des rapports complets, mais aussi de cibler d'autres paramètres jusque-là non pris en charge, tels que le temps d'utilisation et de sous-utilisation, les manipulations non autorisées, le nombre d'anomalies, le rendement, etc. La genèse des rapports effectués va donc permettre aux entreprises d'évaluer avec des preuves factuelles la performance de leurs installations, afin de permettre à un décideur éventuel de prendre des mesures adaptées pour optimiser les procédés existants.

La prochaine étape, qui fait déjà l'objet d'études est de proposer des logiciels couplés aux équipements de nettoyage et désinfection qui pourront en temps réel analyser et agir sur le procédé de nettoyage, en l'adaptant continuellement suivant le type de salissures rencontrées sur la surface du support à nettoyer.

3) Vers des équipements de nettoyage et désinfection entièrement automatisés

Comme énoncé précédemment, le nettoyage et la désinfection manuels sont peu reproductibles, peu fiables, et exposent les opérateurs aux effets néfastes des détergents et désinfectants. Il est donc normal que les innovations dans ce domaine aient abouti à la création d'équipements de nettoyage entièrement automatisés.

Ces solutions automatisées existent elles aussi depuis une quinzaine d'années. Cependant les innovations actuelles et futures se concentrent sur l'efficacité de ces systèmes de nettoyage et désinfection, sur la facilité de leur mise en place, de suivi, de maintenance et de traçabilité des nettoyages et désinfections (Faridah Djellal, 2002).

Pour garantir l'efficacité des nettoyages, les équipementiers innovent essentiellement sur le facteur d'action mécanique. En effet, toujours sur le salon EUROPROPRE de 2017, le deuxième prix dans la catégorie matériel du trophée de l'innovation a été remis à une entreprise qui a mis au point un robot autolaveuse destiné au traitement des sols qui a une action mécanique démultipliée grâce à la combinaison d'un mouvement orbital et rotatif (La rédaction, 2017). Ce robot bénéficie en plus d'une batterie permettant de garantir son utilisation sans branchement.

De même, une autre entreprise française tente actuellement d'industrialiser un système de NEP qui utilise l'action des ultrasons, afin de diversifier la nature de l'action

mécanique et de renforcer l'efficacité des cycles (Petit Jean Marc, 2016). Cette innovation a aussi pour premier effet de diminuer la quantité de détergent à utiliser, ainsi que le temps du cycle, ce qui pourrait permettre de faire gagner du temps et de l'argent à l'entreprise.

Enfin, des innovations se concentrent aussi sur la réutilisation des produits détergents issus d'un cycle de nettoyage. Des chercheurs ont établi et démontré que la mise en place d'une microfiltration tangentielle automatisée sur un système de NEP permet de récupérer le détergent alcalin ayant une base sodique (la majorité des détergents) en filtrant toutes les matières en suspension. Le détergent conserve son caractère tensioactif et est même plus efficace qu'un détergent neuf car mieux purifié.

III. Les aspects réglementaires

Le nettoyage et la désinfection des équipements de production et de conditionnement dans les industries pharmaceutiques font l'objet de nombreuses mesures réglementaires. Pour les industries pharmaceutiques françaises, les Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament font office de référence. Ce texte, mis en place pour la première fois en France en 1978, est à la base une traduction des « Good Manufacturing Practices », texte américain de référence créé en 1963 pour les industries pharmaceutiques présentes aux États-Unis.

L'ICH, pour « International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use » est une structure qui a pour vocation d'harmoniser les données ainsi que les règlements afin de s'assurer de la sécurité et de la qualité des médicaments développés et commercialisés dans les différents pays participants.

Dans ces textes réglementaires, le nettoyage et de la désinfection occupent une place marquée, dans le but de contribuer continuellement à la réduction des risques de contaminations, et notamment de contaminations croisées.

A. Les Bonnes pratiques de Fabrication

La dernière version en date des Bonne Pratiques de Fabrication date du 29 décembre 2015, avec des modifications apportées le 30 décembre 2016. Ces BPF, qui représentaient moins de cinq pages en 1978, font actuellement un total de trois cent treize pages.

1) *Chapitre 3 : locaux et matériel*

Dès le premier paragraphe, il est mentionné que les locaux et le matériel doivent répondre à cette première exigence : « Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits » (Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament, 2017).

Le nettoyage a donc une place centrale dans la réduction des risques de contaminations croisées pour les locaux et les équipements.

a) Les locaux

Tout au long de ce sous-chapitre, nous pouvons retrouver des mentions concernant le nettoyage et la désinfection des locaux. Nous nous arrêterons sur certains à titre d'exemple.

Le premier exemple, qui concerne le chapitre 3.9, mentionne que « Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaire, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules ; elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, la désinfection » (Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament, 2017).

Cette phrase est importante car comme nous l'avons vu précédemment, le nettoyage et la désinfection doivent respecter le support, et le support doit en retour permettre un nettoyage et une désinfection efficaces. Ce sont donc deux conditions complémentaires obligatoires.

Comme second exemple, nous prendrons le chapitre 3.14, qui détaille que « Aux endroits où de la poussière est libérée (par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de la fabrication et du conditionnement de formes sèches), il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage » (Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament, 2017).

Ainsi l'agencement des locaux doit être effectué en prenant en compte la réalisation du nettoyage. Un agencement permettant une ergonomie de production parfaite mais ne satisfaisant pas un nettoyage efficace pourra être fortement pénalisé lors d'un audit réglementaire et préjudiciable pour l'entreprise.

b) Le matériel

Les équipements de production et de conditionnement font eux aussi l'objet de nombreuses mentions concernant leur nettoyage et désinfection.

Le premier exemple, qui est aussi un des plus importants, est le chapitre 3.36 : « Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec » (Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament, 2017).

Cette phrase signifie que dès l'étape de conception de l'équipement, il faut prendre en compte sa capacité à être nettoyé. Si ce n'est pas le cas, l'équipement ne pourra pas prétendre à une utilisation dans une industrie pharmaceutique.

Juste en suivant, on retrouve l'article 3.37, qui détaille que : « Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination » (Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament, 2017).

Cette mention symbolise que l'on ne peut pas utiliser n'importe quel produit ou outil de nettoyage. Il faut donc choisir des équipements et des produits de nettoyage spécifiques aux activités de l'entreprise pharmaceutique, et la qualification du matériel ainsi que la validation des procédés ont pour but de garantir cette conformité.

2) Chapitre 4 : documentation

Comme énoncé précédemment, le nettoyage et la désinfection doivent faire l'objet de procédures rédigées et approuvées. Ce sont des principes fondamentaux. Il est donc facile de comprendre que ces principes sont en partie issus des Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament.

Ainsi le chapitre 4.18 mentionne que les instructions de fabrication des produits doivent comporter : « les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service des équipements critiques (par exemple, pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation) » (Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament, 2017).

Le nettoyage est bien mentionné ici, et ceci est d'autant plus important qu'il est précisé que cela concerne les équipements critiques du procédé de fabrication ou de conditionnement.

De même, le chapitre 4.29 relate que « Des politiques, procédures, des protocoles et des rapports écrits, ainsi que, le cas échéant, les enregistrements des actions décidées ou des conclusions doivent être établis pour : (...) l'entretien, le nettoyage et la désinfection » (Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament, 2017).

On relève donc encore une fois l'importance du nettoyage et de la désinfection, qui sont considérés comme des opérations critiques de production.

Enfin le chapitre 4.31 fait état de la traçabilité du nettoyage qui doit pouvoir être réalisée : « Les équipements principaux ou critiques en fabrication comme en contrôle de la qualité et les locaux de production doivent être accompagnés d'un cahier de route mentionnant, par ordre chronologique, et selon les cas, l'utilisation qui en est faite, les opérations d'étalonnage, d'entretien, de nettoyage ou de réparation avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations » (Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament, 2017).

3) Chapitre 5 : production

C'est sans aucun doute le chapitre des BPF qui mentionne le plus grand nombre de fois le mot « nettoyage ». En effet, comme nous l'avons dit, le nettoyage et la désinfection sont des opérations à part entière de la production.

Le chapitre 5.19 énonce que : « La contamination croisée doit être évitée en portant une attention toute particulière à la conception des locaux et des équipements, tels que décrits au Chapitre 3. Ceci doit être appuyé par la conception du procédé et par la mise en œuvre de mesures techniques ou organisationnelles adéquates, y compris des procédés de nettoyage efficaces et reproductibles permettant de contrôler le risque de contamination croisée » (Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament, 2017).

a) Mesures techniques à mettre en place

De nombreuses mesures techniques définies dans les BPF concernent le nettoyage et la désinfection. Nous ne citerons que les plus pertinentes dans le cadre de cette thèse, parmi lesquelles :

- « Conception des procédés de fabrication, des locaux et des équipements de nature à minimiser les risques de contamination croisée au cours des phases de fabrication, maintenance et nettoyage » ;
- « Utilisation d'équipements conçus pour leur facilité de nettoyage » ;
- « Utilisation de systèmes de nettoyage automatiques en place, dont l'efficacité a été démontrée » ;
- « Pour les zones communes de lavage, séparation des zones de lavage, de séchage et de stockage des équipements » (Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament, 2017).

b) Mesures organisationnelles

De même, de nombreuses mentions font référence à l'organisation et à la méthodologie du nettoyage. On retrouvera par exemple les règles suivantes :

- « Pour les produits réputés à risque plus élevé, la vérification du nettoyage après chaque campagne de produit doit être considérée comme un outil de détection permettant de justifier l'efficacité de l'approche de gestion du risque qualité » ;
- « Conception des procédés de nettoyage des locaux et des équipements, de sorte que ces derniers ne représentent pas des risques de contamination croisée » ;
- « Tenue d'enregistrements détaillés des procédés de nettoyage afin de s'assurer que le nettoyage a bien été effectué conformément aux procédures approuvées, et utilisation d'étiquettes de statut du nettoyage sur les équipements et les zones de fabrication » (Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament, 2017).

Il est de plus mentionné, dans le chapitre 2, que le personnel en charge des nettoyages doit bénéficier d'une formation adéquate.

Toutes ces règles mentionnées dans cette partie sont les principales bases. Il est à noter que concernant le nettoyage et la désinfection, les BPF vont décrire des règles bien plus détaillées, précises et spécifiques en fonction du type de produit pharmaceutique fabriqué.

B. FDA – GMP

« La Food and Drug Administration », qui est l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, a elle aussi fait évoluer les GMP depuis 1963.

Comme pour les BPF, le nettoyage et la désinfection des équipements et des locaux de production occupent une place centrale dans le but de prévenir les risques de contaminations croisées.

Nous ne rentrerons pas dans le détail des mesures de nettoyage et de désinfection, du fait de la similarité de celles-ci avec les BPF.

C. L'ISO 22716

L'ISO 22716 définit les règles de bonnes pratiques de fabrication des produits cosmétiques. Il est cependant important de comprendre que ce texte n'a pas les mêmes exigences que les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments, et ceci s'explique naturellement par le fait que le niveau de criticité d'un produit cosmétique n'est pas le même que celui d'un médicament.

Comme pour les BPF, des mesures de nettoyage et désinfection sont aussi retrouvées, à la fois pour les locaux et pour les équipements.

a) Les locaux

Un chapitre est réservé au « Nettoyage et désinfection des locaux ». Quatre règles sont établies, et nous allons constater que ces règles sont beaucoup plus sommaires que celles des BPF :

- « Il convient que les locaux utilisés pour les activités décrites dans ces lignes directrices soient maintenus dans un état propre » ;
- « Il convient que le nettoyage et, si nécessaire, la désinfection soient réalisés pour atteindre l'objectif de protection de chaque produit » ;
- « Il convient que les agents de nettoyage et, si nécessaire, de désinfection à utiliser soient spécifiés et efficaces » ;
- « Il convient qu'il y ait des programmes de nettoyage et, si nécessaire, de désinfection correspondant aux besoins spécifiques de chaque zone » (ISO 22716, 2017).

b) Les équipements

A l'identique de ce qui a été mentionné pour les locaux, un chapitre sur le nettoyage et la désinfection est consacré aux équipements de production des cosmétiques. Trois règles sont mentionnées :

- « Il convient que tous les équipements fassent l'objet d'un programme approprié de nettoyage et, si nécessaire, de désinfection » ;
- « Il convient que les agents de nettoyage et de désinfection soient spécifiés et efficaces » ;
- « Lorsque les équipements sont affectés à la production continue ou à la production de lots successifs d'un même produit, il convient qu'ils soient

nettoyés et, si nécessaire, désinfectés à intervalles appropriés » (ISO 22716, 2017).

Ces différents textes réglementaires nous font prendre conscience que le nettoyage et la désinfection ne sont pas des étapes annexes et anodines du procédé de fabrication du produit. Le suivi et le respect des règles s'imposent donc dans toutes les industries pharmaceutiques.

IV. La validation de nettoyage

Il s'agit d'une étape incontournable pour les entreprises pharmaceutiques et elle fait partie à part entière du nettoyage.

Une thèse complète pourrait être consacrée à la validation du nettoyage. Ce n'est pas le sujet principal ici, mais nous aborderons quand même cette partie car elle est essentielle pour avoir une vision d'ensemble des devoirs des entreprises pharmaceutiques concernant le nettoyage et la désinfection de leurs installations de production.

A. Définition

La validation de nettoyage est la démonstration, à l'aide de preuves factuelles, que les méthodes et procédés de nettoyage vont aboutir à une réduction des résidus de contaminants à un niveau acceptable préalablement défini.

Au sein de la validation de nettoyage, on retrouve la validation des procédés de nettoyage mais aussi la validation des temps de stockage propre du matériel dans le but de vérifier l'absence de contaminations microbiologiques.

La validation de nettoyage est une exigence réglementaire. Elle est là pour pousser les entreprises pharmaceutiques à contrôler leurs procédés de nettoyage afin de les optimiser. En effet, comme nous l'avons dit, un nettoyage efficace permet de garantir la sécurité de l'utilisateur et de promouvoir la qualité du produit.

Ainsi les BPF signalent que les mesures de nettoyage sont « validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. Les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne doivent logiquement être fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées. »

De même, la FDA insiste lourdement sur la validation du nettoyage. Il est donc normal que la validation de nettoyage soit très souvent l'objet de questions lors des audits réalisés par les agences réglementaires.

B. Contexte qualitatif

Le concept de validation repose sur le fait de prouver que les opérations que l'on réalise sont conformes aux attentes préalablement définies. Cette validation est souvent indissociable de la qualification des équipements, qui quant à elle démontre que le matériel fonctionne selon les caractéristiques définies.

On peut retrouver trois types de validation :

- **La validation prospective.** Il s'agit du type de validation à privilégier selon les autorités réglementaires. La validation prospective est réalisée, comme son nom l'indique, avant la mise en production de routine du procédé. Elle permet donc de démontrer l'efficacité des procédés de nettoyage avant que les produits

finis soient commercialisés. Le risque industriel est donc moindre, et c'est la solution la plus fiable et sûre à faire valoir en cas d'audit des autorités réglementaires.

- **La validation simultanée** (concurrente ou concomitante). Elle se déroule pendant les phases de production de routine du produit. Concernant le nettoyage, c'est le type de validation le plus retrouvé. En effet, ce type de validation permet de pouvoir produire le produit tout en effectuant parallèlement, à chaque nettoyage, les essais de validation. C'est donc un type de validation avantageux, mais le risque industriel est assez élevé si la validation de nettoyage vient à montrer des anomalies critiques ou majeures.
- **La validation rétrospective**. Elle repose uniquement sur l'historique des données présentes sur un procédé de nettoyage. Il n'y a donc pas d'essais, le produit est déjà commercialisé depuis un certain temps, et le rapport de validation s'appuie donc sur les conformités des nettoyages obtenus. C'est le type de validation à proscrire pour les autorités réglementaires, même s'il est autorisé. Effectivement, vu qu'il n'y a pas d'essais pouvant générer des preuves selon un protocole bien établi, les autorités réglementaires seront intransigeantes, lors d'un audit, sur la qualité et la quantité des informations présentes dans un dossier de validation rétrospective du nettoyage. Le risque industriel est évidemment élevé.

Le choix du type de validation dépend donc de la stratégie et de la politique de l'entreprise en termes de validation de nettoyage.

C. Les acteurs de la validation de nettoyage

Il est important de comprendre que la validation de nettoyage est un processus transverse de l'entreprise, et que de nombreux services et acteurs vont être impliqués. Nous allons détailler le rôle global de chaque service afin de mieux comprendre le fonctionnement global du processus de validation.

Parmi les services retrouvés dans le processus de validation, sont présents :

- **Le service d'Assurance Qualité**. C'est le service qui va approuver les demandes d'initiation de validation de procédés, et qui va de même contrôler les résultats dans le rapport final de validation. Concernant la validation de nettoyage, il aura aussi pour rôle d'approuver toute la documentation nécessaire à la validation.
- **Le service de Qualification / Validation**. Ce service, comme son nom le fait sous-entendre, va initier, coordonner et gérer toutes les activités liées à une validation de procédé. Ainsi cela commence par la rédaction des protocoles et les rapports en lien avec la validation de nettoyage. Puis il aura aussi à contrôler

tous les résultats émis et leur conformité. La dernière étape sera de soumettre le rapport final de validation au responsable de l'Assurance Qualité.

- **Le service de Contrôle Qualité.** Il s'agit pour ce service de réaliser et analyser tous les prélèvements nécessaires à la validation d'un procédé de nettoyage. Cette analyse peut être analytique et microbiologique. Il aura aussi pour rôle d'approuver les protocoles de validation ainsi que de remplir les formulaires de recueil de résultats lié à son activité.
- **Le service Hygiène, Sécurité, Environnement** est impliqué dans le but de vérifier que toutes les mesures nécessaires ont été prises pour garantir la sécurité des opérateurs et acteurs effectuant les tests. De même, ils ont un droit de regard sur les protocoles et procédures, afin de contrôler si l'ergonomie des postes de travail est correcte, si les EPI (Equipements de Protection Individuels) adéquats sont présents pour effectuer les mesures décrites, et si les produits mentionnés ont tous été approuvés et contrôlés.
- **Le service Production** va agir au quotidien pour la réalisation de la validation de nettoyage en mettant à disposition des opérateurs formés et compétents pour réaliser les opérations décrites dans les protocoles de validation. Ces opérations se font sous le contrôle permanent d'un représentant du service de Qualification / Validation.
- **Le service Logistique** a pour rôle de mettre à disposition les équipements ainsi que les produits nécessaires à la réalisation des activités et essais de validation. Ils doivent aussi mettre à jour les plannings de production en prenant en compte les différentes opérations liées aux activités de validation d'un nettoyage.
- **Le service Maintenance**, qui va être en support des essais de validation, sera en charge d'intervenir sur les équipements pour effectuer des réglages spécifiques ou pour toute opération de maintenance curative si besoin.
- **Le service Méthodes Centrales** est aussi en support de la réalisation d'une validation de nettoyage, afin de visualiser quelles peuvent être les améliorations futures à mettre en place, et pour contrôler le bon déroulement global du procédé de nettoyage dans son ensemble.

On remarque donc effectivement la diversité des acteurs concernés par le processus de validation d'un nettoyage. Il est donc primordial de bénéficier d'une organisation efficace des activités, d'une coordination globale des services, et de planifier conjointement toutes les opérations à exécuter.

D. Prérequis à la validation de nettoyage

Avant de démarrer les différentes opérations relatives à une validation de nettoyage, de nombreux paramètres doivent être fixés et contrôlés.

1) *Les recettes de nettoyage*

Il paraît évident qu'une validation de nettoyage ne peut pas être réalisée sans que les recettes de nettoyage aient été créées et fixées.

La première étape, dans la création d'une recette de nettoyage, est de réaliser des essais à l'échelle du laboratoire avec les produits que l'on souhaite nettoyer. Ces essais ont pour but de trouver un cocktail de détergents adéquat, et de paramétrer les dosages de chacun d'entre-deux. Ces essais de laboratoires peuvent être écourtés dans le cas du nettoyage d'un nouveau produit étant fortement similaire à un produit déjà existant. Ainsi on peut se baser sur l'expérience pour appliquer la recette existante adéquate au nouveau produit.

Une fois ces premiers essais de nettoyage réalisés, la recette de nettoyage peut-être créée. Elle va être utilisée dans un premier temps sur un équipement pilote et la conformité des nettoyages va être étudiée sur le ou les produits sélectionnés pour cette recette. Cette étape permet de contrôler l'efficacité de la recette afin de pouvoir l'optimiser au maximum. Il est très important que les opérateurs qualifiés soient présents et assistent à la réalisation de ces essais car leur expérience du terrain permet souvent de trouver des solutions d'optimisation.

Une fois la recette créée et fixée, celle-ci pourra être soumise à validation. La création de la recette et son optimisation sont des étapes cruciales d'un procédé de nettoyage. Une fois que celle-ci aura été validée, si on se rend compte que certains paramètres auraient pu être mieux réglés, il sera nécessaire de refaire une validation de nettoyage en cas de modifications.

2) *Documentation*

Lorsque la recette de nettoyage a été créée, il faut rédiger les instructions de nettoyage (ou procédures). Dans ce document, toute la méthodologie doit être détaillée. C'est un préalable indispensable à la validation car il faut bien garder à l'esprit que la recette de nettoyage sera validée en suivant à la lettre ces instructions de nettoyage (Raynaud M, 2011). Ainsi, tant que ces documents n'ont pas été rédigés et approuvés, aucune validation de nettoyage ne pourra être initiée. Les opérateurs doivent prendre connaissance de ces documents et être formés si besoin avant de réaliser les opérations de nettoyage relatives à la validation.

De même, il est évident que la rédaction et l'approbation du protocole de validation ainsi que de toutes les annexes qui lui sont liées doivent être réalisées avant le début des essais.

3) Equipements et matériel de nettoyage

Les équipements de nettoyage utilisés pour la réalisation de la recette de nettoyage à valider doivent être qualifiés. C'est un prérequis indispensable qui a pour objectif de démontrer la reproductibilité et l'efficacité d'un nettoyage. En effet, une recette efficace mise en œuvre dans un équipement non adapté et non qualifié ne pourra pas être validée.

Le matériel servant directement ou indirectement au procédé de nettoyage doit être sélectionné rigoureusement avant la validation et doit être adapté au procédé. Il en est de même pour les équipements de protection individuels et collectifs.

4) Les méthodes analytiques

Afin de garantir la fiabilité des résultats issus de la validation d'un nettoyage, il est primordial de s'assurer que les méthodes de prélèvement (eaux de rinçage ou écouvillonnage) ainsi que les méthodes analytiques d'analyse des résidus chimiques et microbiologiques sont présentes et validées. Ces méthodes analytiques sont souvent déjà retrouvées au sein de l'entreprise, mais il est cependant important de vérifier que les limites de quantification et de détection de la méthode choisie sont en adéquation avec les critères d'acceptation calculés avec les formules du millième, 10 ppm et NOAEL.

La valeur du critère d'acceptation ne doit en aucun cas être ajustée par rapport aux paramètres de la méthode. Le choix de la méthode analytique doit se faire en fonction de la sensibilité de celle-ci et de la quantité maximale de produit toléré après le nettoyage.

5) Les critères d'acceptation

Les critères d'acceptation doivent être définis préalablement aux essais de validation. Ils doivent être adaptés au procédé de nettoyage à valider et aux risques encourus. Ainsi les limites sont fixées librement par l'industriel mais elles doivent être logiques, réalisables, vérifiables et argumentées.

a) Critère visuellement propre

Le premier critère d'acceptation est le critère visuellement propre. En effet, à l'issue de la recette de nettoyage, l'équipement doit être propre, sec et ne doit pas dégager d'odeurs résiduelles. Ce n'est que si ces conditions sont remplies que les prélèvements pour les différentes analyses pourront être effectués.

b) Règle du millième

Le second critère d'acceptation présenté est la règle du millième. Le principe de cette règle est que le produit réalisé qui va suivre le nettoyage sur l'équipement ne doit pas être contaminé au-delà de 1/1000 de sa dose thérapeutique par le produit réalisé précédant le nettoyage (Baricault, 2014)..

c) Règle du 10 ppm

Cette règle précise qu'on ne doit pas retrouver plus de 10 parties du produit précédant le nettoyage dans 1 million de partie de produit succédant le nettoyage. A titre d'exemple, on ne doit pas retrouver plus de 10 mg du produit précédent dans 1 kilogramme du produit succédant le nettoyage.

d) Critère d'acceptation selon la dose létale 50%

Il s'agit d'une méthode de calcul qui va servir à mesurer les résidus acceptables de matières premières, de principes actifs, de produits intermédiaires, d'agents de nettoyage et de désinfection. Cette méthode est très pertinente car elle prend en compte la posologie des produits, la forme pharmaceutique, la taille de lot et les données toxicologiques.

La première étape du calcul consiste à déterminer la NOAEL, ou « niveau sans effets indésirables observés ». A partir de cette NOAEL, on va déterminer la PDE qui représente « l'exposition journalière admissible ». Cette PDE symbolise une dose spécifique de substance qui est peu susceptible de provoquer un effet indésirable si une personne est exposée à ce niveau ou à un niveau inférieur de ladite substance chaque jour pendant toute sa vie.

A partir de ces premiers calculs, on va pouvoir déterminer la MACO, qui va donc représenter « le seuil maximal toléré de résidus d'un produit donné ».

e) Comment choisir le critère d'acceptation ?

Les limites résiduelles doivent être calculées en utilisant au minimum deux méthodes de calcul différentes. Sachant que les résultats obtenus seront différents, la limite résiduelle qui fera foi sera celle qui sera la plus restrictive des deux.

f) Méthode du COT

Il peut arriver que les méthodes analytiques à la disposition de l'entreprise ne soient pas assez sensibles, même après optimisation, pour détecter les seuils limites de résidus d'un produit. Dans ce cas précis, il est possible d'utiliser une méthode de quantification non spécifique au produit : le COT.

La méthode du COT, pour « Carbone Organique Total », permet de mesurer la quantité totale de carbone organique présent dans un composé. Ce taux de carbone organique est donc un éventuel marqueur de pollution, notamment dans la dernière eau de rinçage après un nettoyage.

E. Déroulement de la validation de nettoyage

Il est tout d'abord bon de rappeler que la validation d'un procédé de nettoyage doit permettre de démontrer que celui-ci est efficace (en rapport avec le critère d'acceptation retenu) et reproductible. Dès lors on comprend bien qu'un seul essai ne pourra pas permettre de répondre à ces deux exigences. Ainsi, il est jusqu'à présent demandé d'effectuer au moins trois essais consécutifs de validation. Cependant ce nombre de trois essais commence à être remis en question et il appartiendra probablement aux entreprises dans le futur de déterminer le nombre adéquat d'essais en fonction d'une analyse de risque du procédé et des produits fabriqués.

Il appartient dans un premier temps de savoir quels produits vont être testés sur chaque équipement soumis à la validation du procédé de nettoyage.

1) Détermination du produit servant à la validation du procédé

Il est important de repérer les conditions les plus critiques pour le procédé de nettoyage. Ainsi c'est pour ces conditions que le nettoyage sera le plus difficile.

L'identification des conditions critiques est essentielle pour valider le nettoyage et justifier son activité, car du moment qu'on est capable de prouver que l'on peut nettoyer correctement les produits les plus exigeants, on est de facto capable de prouver que le nettoyage sera efficace sur les produits les moins exigeants.

a) Détermination du Produit « Worst-case » ou « pire des cas »

Le produit « worst-case » ou « pire des cas » est représenté par le produit possédant les caractéristiques les plus défavorables à un bon nettoyage. Il est admis que l'identification de ce produit est limitée aux équipements étant inclus dans le procédé de nettoyage à valider. Pour permettre de déterminer le produit « pire des cas », on se base généralement sur trois critères :

- Solubilité des composants du produit : plus le produit est soluble, plus le nettoyage est facile ;
- Toxicité des principes actifs. Cette rubrique concerne essentiellement les médicaments. Il est effectivement compréhensible qu'un principe actif potentiellement dangereux pour la santé humaine doive bénéficier de conditions de nettoyage efficaces ;
- Nettoyabilité du produit. Cette nettoyabilité est déterminée par des essais en laboratoire, mais aussi en se basant sur la connaissance des caractéristiques des composants du produit.

Ainsi pour chacun de ces critères, on peut établir des tableaux de notations permettant de classer les produits. Ces tableaux de notations sont mis en place par l'entreprise en fonction des types de produits fabriqués (Baricault, 2014.).

Le produit qui obtiendra la note globale la plus élevée sera donc considéré comme le produit « pire des cas », et c'est lui qui devra supporter les essais de validation du procédé de nettoyage.

b) Groupage des produits / équipements

Cet outil a pour but de réduire le nombre d'essais à valider dans le cas où l'on souhaite effectuer la validation d'un même procédé de nettoyage sur plusieurs produits et / ou équipements différents.

Cette méthode a pour vocation de définir stratégiquement les essais à effectuer pour valider le procédé de nettoyage dans un même temps sur tous les produits et les équipements concernés. Cela a pour avantage de diminuer le nombre de recettes de nettoyage, de mieux connaître son procédé de nettoyage, mais aussi de faire gagner du temps lors de chaque nouvelle introduction d'un produit, sans validation nécessaire si celui-ci est couvert par le produit « pire des cas ».

Cependant l'utilisation de cet outil nécessite de nombreux prérequis. Le premier est de parfaitement connaître les caractéristiques de tous les produits fabriqués sur les équipements étant concernés par le procédé de nettoyage afin de déterminer le ou les « pire des cas ». D'autre part, il est aussi impératif de parfaitement maîtriser les caractéristiques de tous les équipements concernés par le procédé de nettoyage afin de cibler ceux qui auront tendance à moins bien permettre l'efficacité du procédé de nettoyage. Enfin, pour envisager un groupage possible des essais, la méthodologie du procédé, et donc l'instruction qui en découle, doit être la même pour tous les produits et équipements concernés. Ces données ont une importance fondamentale, car ce sont elles qui vont permettre de prouver et d'argumenter que la validation du procédé peut être généralisée à plusieurs produits et équipements à partir seulement de quelques essais.

Si ces prérequis sont remplis, il faut donc construire la matrice de groupage en tenant compte des produits « pire des cas » et des équipements les plus contraignants du procédé.

S'il est difficile de déterminer un produit « pire des cas », ou si des informations sont manquantes sur le procédé ou les équipements présents, il sera alors nécessaire d'effectuer les essais de validation sur tous les produits présents, et sur l'ensemble des équipements.

2) Détermination du critère d'acceptation

Comme énoncé précédemment, le critère d'acceptation qui est retenu est celui qui est le plus restrictif. Ce critère, en fonction d'un éventuel groupage, ne s'appliquera que au nettoyage du produit « pire des cas », ou à l'ensemble des produits présents.

3) Les points de prélèvements

Ces points de prélèvements vont servir à l'analyse de la conformité du nettoyage pendant les essais de validation.

Ils doivent être définis par des experts qualifiés pour chaque équipement concerné par le procédé de nettoyage. Ces points de prélèvements doivent répondre à deux exigences fondamentales :

- Ils sont représentatifs de l'ensemble de l'équipement et de sa surface. C'est-à-dire que les prélèvements doivent être déterminés de manière à couvrir géographiquement l'ensemble de l'équipement concerné par le procédé de nettoyage ;
- Ils sont déterminés en fonction des parties identifiées comme les plus difficiles à nettoyer et / ou celles pouvant abriter des zones de rétention. En effet, ce sont ces parties de l'équipement qui doivent être ciblées car elles sont les plus susceptibles d'abriter des résidus particuliers, chimiques ou microbiologiques.

4) Les méthodes de prélèvement

Deux méthodes globales de prélèvements existent : les directes et les indirectes. Ces méthodes de prélèvements doivent être validées pour pouvoir être utilisées lors d'une validation de nettoyage.

a) Les méthodes directes

La méthode par essuyage (Swabbing)

La méthode par essuyage, ou encore « swabbing », consiste à prélever, à l'aide d'un swabb, une surface connue et déterminée de l'équipement pour recueillir les éventuels contaminants présents. Ces contaminants peuvent être particuliers, chimiques ou microbiologiques.

La méthodologie de prélèvement doit être respectée et décrite dans une procédure ou instruction qui lui est propre. De même, la personne qui réalise les prélèvements doit être formée et si nécessaire habilitée pour effectuer ce geste.

Le but est évidemment de permettre d'obtenir une reproductibilité adéquate des prélèvements à effectuer, afin de fiabiliser les résultats qui en découlent.

La méthode par contact

Il s'agit d'appliquer sur la surface de l'équipement déterminée une boîte de contact constituée par un milieu de culture gélosé. Ces boîtes sont appliquées sur les surfaces avec un applicateur adéquat, selon une méthodologie définie, et par un collaborateur formé (Laban F et al. 2006). Cette méthode ne permet l'identification que des contaminants microbiologiques.

La mise en étuve est ensuite effectuée pour permettre une éventuelle culture de contaminants microbiologiques.

La méthode par écouvillonnage

La méthode par écouvillonnage, qui s'apparente au « Swabbing », est utilisée uniquement pour le prélèvement, à l'aide d'un écouvillon, de résidus microbiologiques sur une surface.

Cette méthode est complémentaire de la méthode par contact, et est utilisée afin de prélever des surfaces n'étant pas accessibles par la méthode par contact.

b) Les méthodes indirectes

Par méthode indirecte, il faut comprendre prélèvement des eaux de rinçage. Cette méthode consiste à prélever un volume déterminé de la dernière eau de rinçage, à un endroit précis de l'équipement.

On utilise généralement cette méthode indirecte lorsque les zones à prélever sont totalement inaccessibles par méthodes directes, ou lorsque la surface est trop petite.

Les laboratoires de physico-chimie et de microbiologie seront tenus de réaliser les analyses des prélèvements et de justifier leur conformité selon le critère d'acceptation retenu.

5) Validation des durées de stockage des équipements

La validation du temps de stockage propre des équipements fait partie à part entière du processus de validation de nettoyage. En effet, Il faut s'assurer, même lors d'un nettoyage conforme, que les équipements sont propres et exempts de contaminants lors de la reprise de la production, et ceci peut être plusieurs jours après la réalisation du nettoyage.

Le temps de stockage propre correspond au temps de non-utilisation de l'équipement entre le moment où il est nettoyé / désinfecté et le moment où il est réutilisé en production. La validation de ce temps se fera sur la plus grande durée déterminée possible entre la fin du nettoyage et la reprise de la production. Ce temps-là constituera en effet le pire des cas.

Les contaminants qui seront recherchés lors de la validation du temps de stockage propre sont généralement microbiologiques et éventuellement particulières. On cherche à démontrer l'efficacité dans le temps du nettoyage, de la désinfection et des méthodes de stockage du matériel propre.

6) *Le système documentaire*

Deux documents sont retrouvés pour la validation d'un procédé de nettoyage. Il s'agit du protocole de validation (avec ses annexes) et du rapport final de validation (avec ses annexes).

a) *Le protocole de validation*

Comme énoncé précédemment, ce protocole doit être rédigé avant d'effectuer les essais de validation. Les objectifs de ce protocole sont les suivants :

- Déterminer avec précision les objectifs de la validation ;
- Déterminer les rôles et responsabilités des acteurs concernés par cette validation de nettoyage ;
- Détailler l'équipement présent, et dans le cas échéant les groupes d'équipements ;
- Expliquer quel produit fait office de « pire des cas » avec les justifications qui sont associées ;
- Renseigner le nombre d'exécutions à réaliser ;
- Décrire la méthodologie de nettoyage à appliquer, en mentionnant l'instruction ou procédure concernée ;
- Mentionner les critères d'acceptation retenus ;
- Expliquer les méthodes d'échantillonnage sélectionnées et procédures d'analyses qui en découlent ;
- Détailler le planning prévisionnel des tâches à effectuer.

Une fois le protocole de validation rédigé et approuvé, les essais peuvent commencer et il est impératif de respecter minutieusement le protocole, sous peine de non-validité des résultats.

b) *Le rapport final de validation*

Le rapport final de validation est la synthèse de l'ensemble des actions menées dans le cadre du déroulement du protocole de validation.

Ce document va statuer sur la conformité des résultats, et ainsi conclure sur l'approbation de la validation du procédé.

Partie 2 : Solutions d'amélioration continue des pratiques de nettoyage et désinfection des équipements de conditionnement

I. Les laboratoires Pierre Fabre

Les laboratoires Pierre Fabre sont une société anonyme au capital de 272 367 035 €.

A. Historique

Mr Pierre Fabre, né en 1926, a tout d'abord acheté son officine dans le centre-ville de Castres en 1951. Passionné de phytothérapie, il travaille au développement d'un veinotonique à base de petit houx (*Ruscus aculeatus*) qu'il nomme Cyclo 3®. Dès sa mise sur le marché, en 1959, ce médicament va connaître un réel succès, ce qui va pousser Mr Pierre Fabre à développer son activité.

Les Laboratoires Pierre Fabre ont donc été créés en 1961. L'activité s'est rapidement concentrée autour de trois domaines distincts : le Médicament, la Santé et la Dermo-Cosmétique.

Concernant l'activité Dermo-Cosmétique des Laboratoires Pierre Fabre, l'historique est résumé sur la figure ci-dessous (figure 8).



Figure 8 : Historique de la dermo-cosmétique

L'expansion des Laboratoires Pierre Fabre s'est initialement limitée à la région Midi-Pyrénées et particulièrement dans le Tarn. Le développement à l'international s'est ensuite déclenché dès le début des années 70.

B. Quelques chiffres clés

Comptant actuellement 13000 collaborateurs à travers le monde, le Groupe Pierre Fabre est le troisième laboratoire pharmaceutique français, le premier laboratoire dermo-cosmétique en Europe et le deuxième au niveau mondial. 6535 collaborateurs travaillent en France.

En 2015, le Chiffre d'Affaire global du Groupe Pierre Fabre était de 2.206 milliards d'euros. Celui de la branche Médicament et Santé représentait 897 millions d'euros, soit 43% du Chiffre d'Affaire total. Pour la branche Dermo-cosmétique, il était de 1.277 milliards d'euros, soit 57% du chiffre d'affaire total.

Le Groupe possède 47 filiales dans le monde (figure 9) et est présent au niveau commercial dans 130 pays. Durant l'année 2016, 60% du Chiffre d'Affaire a été réalisé à l'international. En 2017, c'était près de 71 % réalisés à l'international.

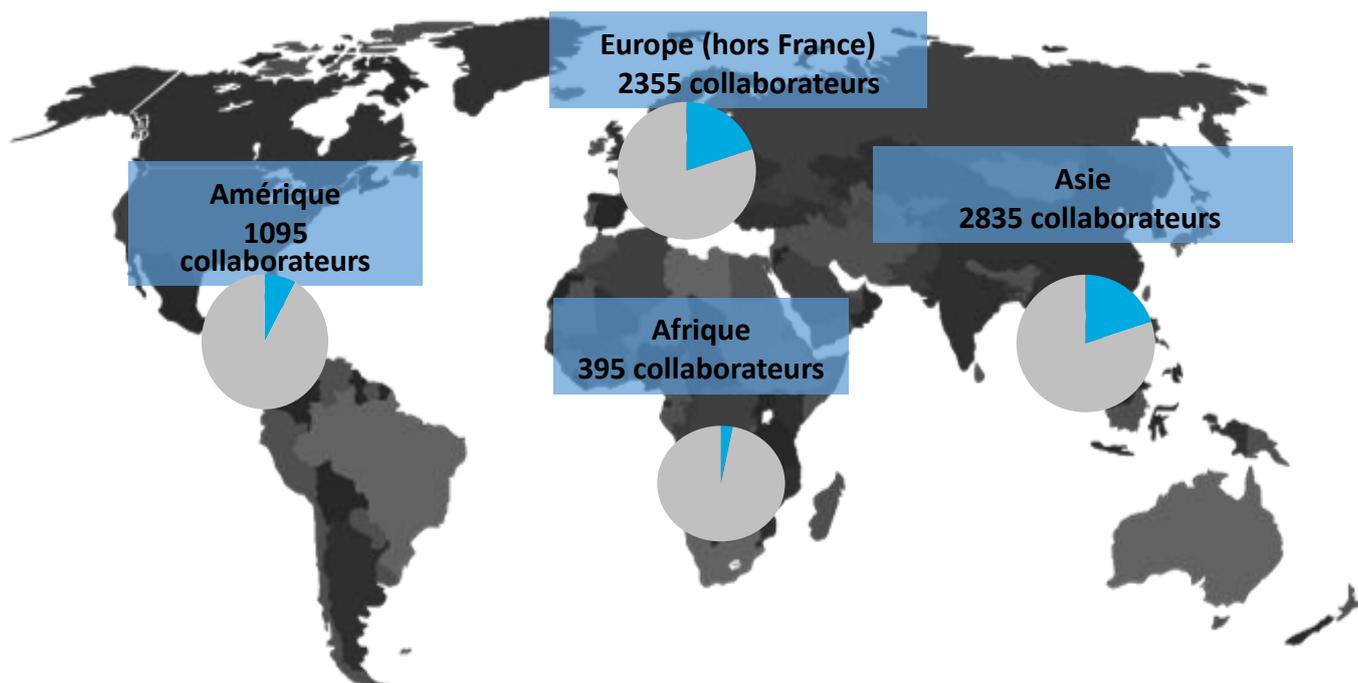


Figure 9 : Répartition des collaborateurs du Groupe Pierre Fabre (hors France)

50 sites sont situés en France (dont 25 dans le Tarn) et représentent 98% de la production totale du Groupe (figure 10).



Figure 10 : Répartition des sites Pierre Fabre en France

II. Le Groupe Pierre Fabre Dermo-Cosmétique (PFDC)

A. Produits commercialisés par le Groupe PFDC

Le groupe PFDC possède huit marques distinctes : Avène, A-Derma, Ducray, Glytone, Elancyl, Galénic, Klorane et Rene Furterer. Voici un échantillon des produits phares de ces huit marques (figure 11).



Figure 11 : huit produits phares du Groupe PFDC

B. Structure générale

Le Groupe PFDC est organisé autour de deux sites majoritaires :

- L'usine d'Avène qui produit uniquement des produits de la gamme Avène
- L'usine de Soual (figure 12) produit les marques A-Derma, Avène, Ducray, Glytone, Elancyl, Galénic, Klorane et René Furterer.



Figure 12 : Usine de Soual

Nous allons détailler l'usine de Soual où se dérouleront les projets décrits en partie 2. Le site comprend quatre emplacements distincts :

- Soual : lieu de pesées, de fabrication, de conditionnement et de contrôle des matières et produits ;

- Mazamet : lieu de fabrication des savons, pains dermatologiques, sticks et ampoules ;
- Chartreuse (Castres) : Stockage des Matières Premières ;
- Bagatelle (Castres) : Stockage des articles de Conditionnement.

Le site de Soual produit et conditionne les produits de dermo-cosmétique du groupe Pierre Fabre. Le site est soumis à la réglementation relative aux établissements pharmaceutiques.

L'usine de Soual occupait anciennement une surface de 19500m². Depuis l'extension réalisée en 2012, les locaux s'étendent désormais sur une surface de 37000 m². Ainsi, sur la totalité du site, on retrouve 19 plateformes de fabrications et trente-six lignes de conditionnement pour un total de plus de 2000 références de produits finis.

Environ sept cent personnes travaillent sur le site, dont une centaine d'intérimaires, pour une production de plus de quinze millions d'unités par mois.

La fabrication et le conditionnement des produits dermo-cosmétiques sont géographiquement séparés sur le Site de Soual. Les projets qui seront présentés dans cette thèse ne vont concerner que les équipements en rapport avec le conditionnement des produits. Plusieurs formats de conditionnement peuvent être retrouvés :

- Les tubes ;
- Les flacons ;
- Les pots ;
- Les doseurs.

C. Organisation du Site de Soual

L'usine de Soual est composée de quatre Unités de Production (UP) différentes : UP Avène, l'UP « Gros Volumes », l'UP « Flexible » ainsi que l'UP « Spécialités ». Ces quatre unités travaillent de manière indépendante en ce qui concerne la logistique, les flux, les équipements de Production et les équipements de Conditionnement.

L'UP Avène conditionne essentiellement des produits de Marque « Avène », et les vracs (cuves de produits à conditionner) proviennent directement de l'usine de la ville d'Avène.

L'UP « Gros Volumes » produit et conditionne des lots de très grande taille. Ils ont donc en charge un nombre de références limité mais produisent de grandes quantités de produits finis.

L'UP « Flexible » gère la production et le conditionnement de petits lots de produits. Ils ont donc un nombre très élevé de références mais la quantité par produit est relativement faible.

Enfin l'UP « Spécialités » gère la production et le conditionnement de savons et de sticks sur Mazamet. Cette UP comporte un atelier manuel qui permet de faire des coffrets de produits déjà fabriqués au sein des autres UP.

Cependant un partage d'informations permanent ainsi qu'une collaboration entre les responsables des différentes UP permet au site de fonctionner de façon cohérente. De même, une partie du personnel de chaque UP est considéré comme « mobile », ce qui permet de palier un potentiel manque d'effectif dans une UP, ou même de satisfaire une hausse des capacités de production si besoin.

Des services supports transversaux, tel que les Services Techniques, les Méthodes Centrale, le service d'Assurance Qualité, le service de Contrôle Qualité, l'Approvisionnement permettent le fonctionnement global de ces quatre Unités de Production.

III. Solutions d'Amélioration Continue des mesures de nettoyage et désinfection sur le site de SOUAL

A. Problématiques et objectifs

Avant de commencer, il est primordial de préciser que le nettoyage et la désinfection des équipements de conditionnement des produits dermo-cosmétiques sur le site de Soual ne souffre pas de défauts critiques ou majeurs. Ainsi, le travail effectué durant ces deux années de présence sur le site s'apparente à de l'Amélioration Continue qui a pour but de renforcer l'efficacité au quotidien des pratiques de nettoyage et de désinfection, et de faciliter le travail des opérateurs présents sur les lignes.

Cependant de nombreuses petites problématiques ont été identifiées et ont été recueillies au fur et à mesure du temps par l'Assurance Qualité. Ces problématiques peuvent être issues de non-conformités, ou plus simplement de remarques fondées venant des collaborateurs sur le terrain.

Afin de pouvoir exposer clairement les points qui ont été identifiés et donc traités, il est important d'avoir une vue d'ensemble des pratiques retrouvées sur le site de Soual concernant le conditionnement des produits dermo-cosmétiques. Ainsi, dans un premier temps, un état des lieux général sera présenté, résumant globalement toutes les informations relatives au nettoyage et à la désinfection des équipements de conditionnement.

Ensuite, une fois ces paramètres et prérequis fixés, nous allons détailler et isoler chaque problématique identifiée, et exposer quelles ont été les solutions qui ont été mises en face pour y répondre. C'est la recherche de ces solutions, en se basant sur les notions fondamentales du nettoyage et de la désinfection dans les entreprises pharmaceutiques et cosmétiques, qui a fait l'objet d'un travail de réflexion et d'analyse critique.

Globalement ces solutions aboutissent à une actualisation des données, une optimisation des pratiques, une harmonisation des consignes et des documents qui les relatent, et enfin une formation importante du personnel visant à figer les nouveautés engendrées.

B. Etat des lieux

Afin de pouvoir procéder à des améliorations continues concernant le nettoyage et la désinfection des équipements de Conditionnement, il est primordial de parfaitement connaître les pratiques actuelles réalisées sur le site afin d'en identifier les éventuelles problématiques et de pouvoir ensuite proposer des solutions à mettre en place.

Cet état des lieux va être décomposé en plusieurs parties, et ceci dans le but de permettre une compréhension éclairée des équipements retrouvés au

Conditionnement, des pratiques effectuées concernant le nettoyage et la désinfection, et enfin des équipements permettant de nettoyer et de désinfecter.

1) Les équipements de conditionnement

Comme énoncé précédemment, trente-six lignes de conditionnement sont présentes sur le site de Soual. Sont retrouvées : des lignes de conditionnement de tubes, des lignes de conditionnement de flacons, des lignes de conditionnement de flacons pressurisés, une ligne de conditionnement de pots et enfin deux lignes de conditionnement de produits stériles (tubes et flacons). Ces lignes sont presque toutes différentes, et elles contiennent chacune de nombreux équipements. Le détail de ces équipements va être effectué, car il est impératif de comprendre que suivant les différentes parties de la ligne, on ne retrouvera pas les mêmes opérations de nettoyage et de désinfection. En effet, il existe un niveau de criticité différent entre certains composants que nous allons voir.

Deux types de criticité sont retrouvés concernant les équipements de conditionnement, et ces deux types de criticité engendrent donc des méthodes de nettoyage et de désinfection significativement différentes. On différencie donc les composants des équipements étant au contact direct du produit des composants des équipements qui ne sont pas au contact direct du produit. Il est en effet primordial de visualiser que toutes les parties touchant directement le produit dermo-cosmétique doivent faire l'objet de mesures de nettoyage et désinfection strictes et efficaces en vue d'exclure tout risque de contamination croisée.

Pour illustrer une ligne de conditionnement de manière globale, voici la liste non exhaustive des équipements que l'on peut retrouver :

- Pompe (figure 13). La pompe permet de tirer le produit de la cuve de vrac (à gauche sur la photo) vers la remplisseuse (à droite sur la photo) ;



Figure 13 : Pompe de conditionnement

- Remplisseuse / boucheuse (figure 14). La remplisseuse / boucheuse va avoir pour rôle de remplir et sceller l'article de conditionnement primaire (tube, flacon, pot ou doseur) ;



Figure 14 : Remplisseuse d'une ligne "tubes"

- Trieuse pondérale (figure 15). Cet équipement permet de peser chaque produit qui sort de la remplisseuse / boucheuse afin de vérifier que l'article de conditionnement primaire ait bien été rempli avec la bonne quantité de produit ;



Figure 15 : Trieuse pondérale

- Etuyeuse. Cet équipement n'est pas systématiquement retrouvé. Il permet de mettre sous étui un article de conditionnement primaire ;
- Fardeleuse (figure 16). Comme précédemment, cet équipement n'est pas trouvé systématiquement sur les lignes de conditionnement. Il permet de rassembler les articles de conditionnement primaire ou les étuis sous un fardeau plastique ;



Figure 16 : Fardeleuse d'une ligne de Conditionnement

- Encaisseur (figure 17). Cet équipement permet de mettre les produits, étuis ou fardeaux en carton ;



Figure 17 : Encaisseur

- Palettiseur (figure 18). Il sert à mettre de façon automatisée les cartons sur une palette ;



Figure 18 : Palettiseur

- Scotcheur (figure 19). Cet équipement est retrouvé sur les lignes les moins automatisées, lorsque l'encaisseur et le palettiseur de sont pas présents.



Figure 19 : Scotcheur

2) Pratiques de nettoyage et désinfection retrouvées au Conditionnement sur le site de Soual

a) Les documents énonçant les consignes de nettoyage / désinfection

Afin de décrire les mesures et consignes de nettoyage / désinfection à appliquer au Conditionnement, de nombreux documents sont présents et doivent être connus par différents acteurs concernés. On retrouve quatre types de documents différents, à savoir : des procédures, des instructions, des listes et des formulaires.

Les procédures

Les procédures sont les documents maîtres. Elles énoncent globalement les stratégies d'action concernant le nettoyage et la désinfection sur le site de Soual. Il ne s'agit donc pas de documents décrivant en détail les mesures à suivre pour un nettoyage ou une désinfection particulière. Tous les autres types de documents doivent être en accord avec la procédure dont ils découlent. Ceci est en effet une condition indispensable. Toutes les procédures ont le même entête et les mêmes exigences concernant leur rédaction. Ceci permet de pouvoir immédiatement identifier le document auquel on a à faire.

Pour illustrer ces informations, la procédure « règles d'identification et de stockage du matériel propre » du site de Soual est choisie pour exemple. Cette procédure a pour but de décrire les règles générales de stockage et d'identification du matériel propre issu des lignes de fabrication et de conditionnement. C'est donc la stratégie globale qui est exposée ici, et non pas les consignes à suivre pour un équipement ou une ligne en particulier (figure 20). On retrouve donc aussi très souvent des logigrammes à l'intérieur des procédures.

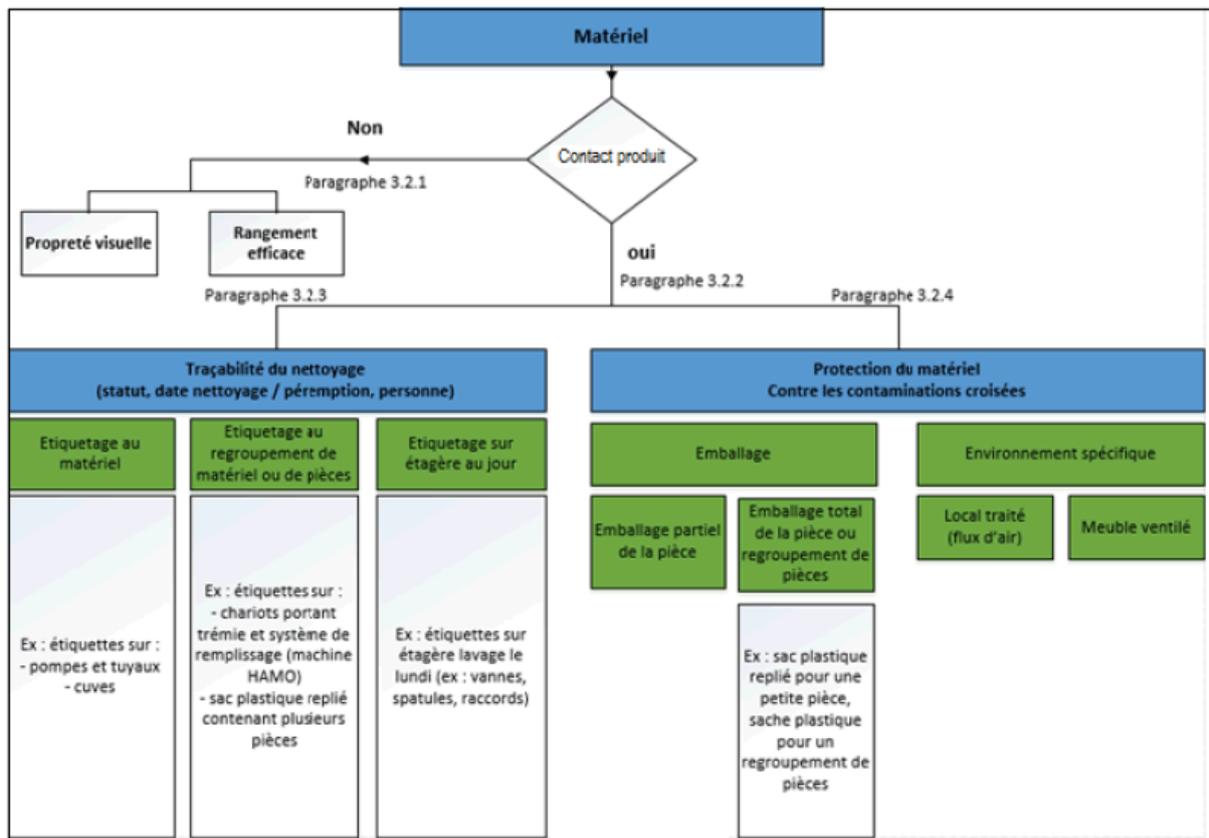


Figure 20 : Extrait de la procédure des règles d'identification et de stockage du matériel propre

Les instructions

Les instructions sont des documents découlant d'une procédure qui ont pour vocation de détailler des consignes à appliquer dans un périmètre bien défini. Ainsi concernant le nettoyage et la désinfection au Conditionnement, on retrouve plusieurs instructions au sein de chacune des lignes de conditionnement. Ces instructions sont le guide à suivre au quotidien par les acteurs concernés pour effectuer les opérations de nettoyage et de désinfection. Comme les procédures, ils doivent être connus et suivis. Tout écart de conduite en dehors du champ d'une instruction amène un risque plus ou moins important d'une non-conformité de nettoyage et / ou désinfection. A l'identique de tous les autres types de documents, les instructions possèdent des règles de mise en page et de rédaction communes, de façon à permettre leur identification sans ambiguïté.

Comme pour les procédures, nous allons prendre l'instruction « Nettoyage et désinfection des équipements hors contact produit des lignes de Conditionnement » comme exemple. Cette instruction détaille avec précision les mesures de nettoyage et de désinfection à mettre en place pour chacun des équipements étant hors contact produit (figure 21). Il s'agit du guide à suivre et le périmètre d'action est donc bien limité.

MATERIELS ET MOBILIERS	NETTOYAGE	DESINFECTION
Operculeuse / Distribution capsules / Visseuse / Encliqueteuse / Enfonceur / Orienteur / Souffleuse	<p style="text-align: center;">TOUTE SURFACE ACCESSIBLE ET LAVABLE (extérieure, intérieure)</p> <p style="text-align: center;">Agiter avant utilisation</p> <p style="text-align: center;">Vaporiser du Spray ELUSEPT à 40 cm des surfaces à nettoyer.</p> <p style="text-align: center;">Laisser agir 5 minutes et essuyer soigneusement à l'aide d'un papier Essuie-tout.</p> <p style="text-align: center;">Renouveler l'opération si nécessaire.</p>	
Remplisseuse (hors contact produit)		
Hotte(s) à flux laminaire		
Trieuse pondérale / Compteuse		
Convoyeurs / Itrack		
Etuyeuse / Ensacheuse / Etiqueteuse / Dégodiseur		
Machine à rayons x		
Jet d'encre (carter)		
Fardeuse / Poste de regroupage / Manchonneuse / Tunnel de chauffe		
Encaisseur / Palettiseur / Scotcheur		
NEP (hors contact produit)		
Meubles de rangement		
Petit matériel (hors contact produit)		
Tables et tapis		
Carters Inox		

Figure 21 : extrait de l'instruction mentionnant les consignes à appliquer

Les listes

Les listes sont aussi des documents qui vont être retrouvés sur ligne pour détailler des consignes de nettoyage et de désinfection. Comme leur nom l'indique, il s'agit de support énumérant par exemple des règles, ou des programmes de nettoyage, des informations complémentaires d'une instruction. De manière générale, les listes sont des documents courts ne comportant au maximum que quelques pages.

La liste concernant les « Consignes de nettoyage / désinfection à appliquer au conditionnement suivant les classes » résume par exemple les informations relatives aux fréquences de nettoyage et désinfection à effectuer selon les classes de précautions des produits dermo-cosmétiques, c'est-à-dire selon leur sensibilité microbiologique (figure 22).

	LISTE	
	CONSIGNES DE NETTOYAGE / DESINFECTION A APPLIQUER AU CONDITIONNEMENT SELON LES CLASSES	
Référence : LIST_SOU_0400	Version : 2.0	Page 1 sur 1

Rattaché à la procédure réf : PROC_SOU_2001

Ce document précise à quels moments les interventions de Nettoyage et Désinfection des éléments en contact produit doivent être réalisées au conditionnement selon les classes de précaution microbiologiques des produits.

Les éléments en contact produit sont par exemple : pompe produit, système de remplissage, canalisations fixes, tuyaux, joints, raccords.

Chaque tiret « - » correspond à une condition à remplir, et toutes les conditions se complètent. On doit donc tenir compte de chaque tiret.

VALIDITE D'UTILISATION DU MATERIEL PROPRE ET DESINFECTE :
7 JOURS

	NETTOYAGE	DESINFECTION
CLASSE A	<ul style="list-style-type: none"> - Avant chaque lot - Suivant le cas : <ul style="list-style-type: none"> • En fin de journée si simple équipe • A la fin de la deuxième équipe si 2^e8 • A la fin de la troisième équipe si 3^e8 - En fin de semaine. - Si maintien en charge (> 4 heures) sans production 	<ul style="list-style-type: none"> - Avant chaque lot - Suivant le cas : <ul style="list-style-type: none"> • En fin de journée si simple équipe • A la fin de la deuxième équipe si 2^e8 • A la fin de la troisième équipe si 3^e8 - En fin de semaine - Au redémarrage du Conditionnement si arrêt prolongé de plus de 3 jours (72 heures)
CLASSE B	<ul style="list-style-type: none"> - Avant de passer sur une classe B - En fin de fin de semaine (pas de maintien en charge le week-end) - Après 3 lots - Après une durée de 3 jours (72 heures) de production (en charge) suivant le dernier nettoyage 	<ul style="list-style-type: none"> - Avant de passer sur une classe B - En fin de semaine - Après 3 lots - Après une durée de 3 jours (72 heures) de production (en charge) suivant la dernière désinfection
CLASSE C	<ul style="list-style-type: none"> - Après 3 lots - Après une durée de 3 jours (72 heures) de production (en charge) suivant le dernier nettoyage 	<ul style="list-style-type: none"> - Après une durée de 7 jours de production (ou arrêt) suivant la dernière désinfection
CLASSE D*	<ul style="list-style-type: none"> - Après 3 lots - Après une durée de 3 jours (72 heures) de production (en charge) suivant le dernier nettoyage 	<ul style="list-style-type: none"> - Après une durée de 7 jours de production (ou arrêt) suivant la dernière désinfection

* Les éléments en contact produit doivent être exempts de toute trace d'eau.

Figure 22 : Liste concernant les consignes à appliquer en fonction de la classe de précaution

Les formulaires

Les formulaires sont issus des procédures et / ou des instructions. Ce sont souvent des documents « modèles » disponibles sur les lignes qui servent au recueil des données de traçabilité. Ces formulaires ne sont souvent composés que de quelques pages.

Si on s'arrête sur le formulaire de suivi du « Nettoyage spécifique de la ligne 89 – STICK », on observe bien un document modèle servant à recueillir les informations essentielles à la traçabilité des nettoyages de cette ligne (figure 23).

	FORMULAIRE		
	NETTOYAGE SPECIFIQUE DE LA LIGNE 89 - STICK		
Référence : FORM_SOU_7483	Version : 1.0	Page 1 sur 1	

Rattaché à l'instruction réf : INST_SOU_2917

ANNEE :

Nettoyage Désignation	NETTOYAGE #1		NETTOYAGE #2	
	BRONZES	Date :	Visa :	Date :
GOSETS	Date :	Visa :	Date :	Visa :
DESSUS MACHINE	Date :	Visa :	Date :	Visa :
BOUCHE SOUFFLAGE	Date :	Visa :	Date :	Visa :

Date/Visa Responsable		
-----------------------	--	--

Observations/Remarques :
 NETTOYAGE#1

 Date/Visa :

Observations/Remarques :
 NETTOYAGE#2

 Date/Visa :

Figure 23 : Formulaire de suivi des nettoyages de la ligne 89

Tous les documents précédemment cités sont stockés dans une base de gestion électronique de documents. Ces documents sont rédigés par les acteurs souhaitant instaurer les consignes. Pour chaque procédure, instruction, liste ou formulaire créé, des acteurs du terrain ainsi que les responsables des Unités de Production (UP) vont avoir pour rôle de relire et d'approuver le document. Si tout est conforme, l'approbation finale avant mise en service du document est réalisée par un responsable de l'Assurance Qualité.

Toutes ces opérations sont réalisées sous forme d'un circuit de signatures électroniques dans la base de gestion électronique des documents.

Chaque document possède une référence exacte permettant son identification. Par exemple, pour le formulaire ci-dessus (figure 23), la référence du document est la suivante : FORM_SOU_7483.

b) Nettoyage et désinfection des équipements EN CONTACT DU PRODUIT

Fréquences de nettoyage et désinfection

Pour les équipements qui sont au contact direct du produit, les fréquences de nettoyage vont dépendre de la sensibilité microbiologique du produit dermo-cosmétique qui est conditionné. En effet, il existe quatre types de produits différents, classés selon leur sensibilité. Les différentes classes sont présentées ci-dessous (Figure 24).

4 classes de produits :

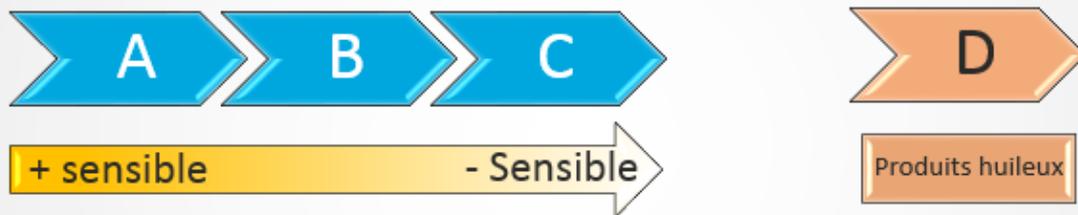


Figure 24 : Les 4 classes différentes de produits

Ces classes vont donc contribuer à obtenir des règles de nettoyage et de désinfection différentes selon si on conditionne un produit de classe A ou un produit de classe C. Les produits de classe D, qui sont représentés par les produits huileux, sont en général qualifiés comme étant peu sensibles, comme les produits de classe C.

Le document qui détaille ces fréquences de nettoyage et de désinfection est une liste. Elle est présentée ci-dessous (Figure 25).

Ce document précise à quels moments les interventions de Nettoyage et Désinfection des éléments en contact produit doivent être réalisées au conditionnement selon les classes de précaution microbiologiques des produits.

Les éléments en contact produit sont par exemple : pompe produit, système de remplissage, canalisations fixes, tuyaux, filtres 140µm, joints, raccords.

	NETTOYAGE	DESINFECTION
CLASSE A	<ul style="list-style-type: none"> - Avant chaque lot - En fin de journée et fin de semaine après l'arrêt du conditionnement (pas de maintien en charge la nuit et le week-end) - A la fin de la 3^{ème} équipe si 3x8 	<ul style="list-style-type: none"> - Avant chaque lot - En début de journée et début de semaine au redémarrage du conditionnement - A la fin de la 3^{ème} équipe si 3x8
CLASSE B	<ul style="list-style-type: none"> - Avant campagne - En fin de fin de semaine après l'arrêt du conditionnement (pas de maintien en charge le week-end) - Après 3 lots ou une durée de 3 jours après le dernier nettoyage 	<ul style="list-style-type: none"> - Avant campagne - En début de semaine au redémarrage du conditionnement - Après 3 lots ou une durée de 3 jours après la dernière désinfection
CLASSE C	<ul style="list-style-type: none"> - Après 3 lots ou une durée de 3 jours après le dernier nettoyage 	<ul style="list-style-type: none"> - Après une durée de 7 jours après la dernière désinfection
CLASSE D *	<ul style="list-style-type: none"> - Après 3 lots ou une durée de 3 jours après le dernier nettoyage 	<ul style="list-style-type: none"> - Après une durée de 7 jours après la dernière désinfection

* Les éléments en contact produit doivent être exempts de toute trace d'eau.

Figure 25 : Liste détaillant les fréquences de nettoyage et de désinfection

Le nettoyage et la désinfection des équipements

Les différents types de produits

Il faut tout d'abord saisir que tous les produits dermo-cosmétiques ne sont pas nettoyés de la même façon, et avec les mêmes outils et détergents. Plusieurs types de produits dermo-cosmétiques sont retrouvés en fonction de la difficulté pour les nettoyer. Ces différences de difficultés de nettoyage sont dues à la composition des produits. En effet, des baumes, qui sont des produits gras et épais, seront logiquement plus difficiles à nettoyer qu'une lotion micellaire simple.

Ainsi une hiérarchie des types de produits est en place, basée sur la difficulté de nettoyage, et dans le but d'obtenir des nettoyages adéquats correspondant à chaque type de produit. Nous retrouvons donc sur le site de Soual des produits moussants, faciles, difficiles, solaires et ultra-difficiles (figure 26).

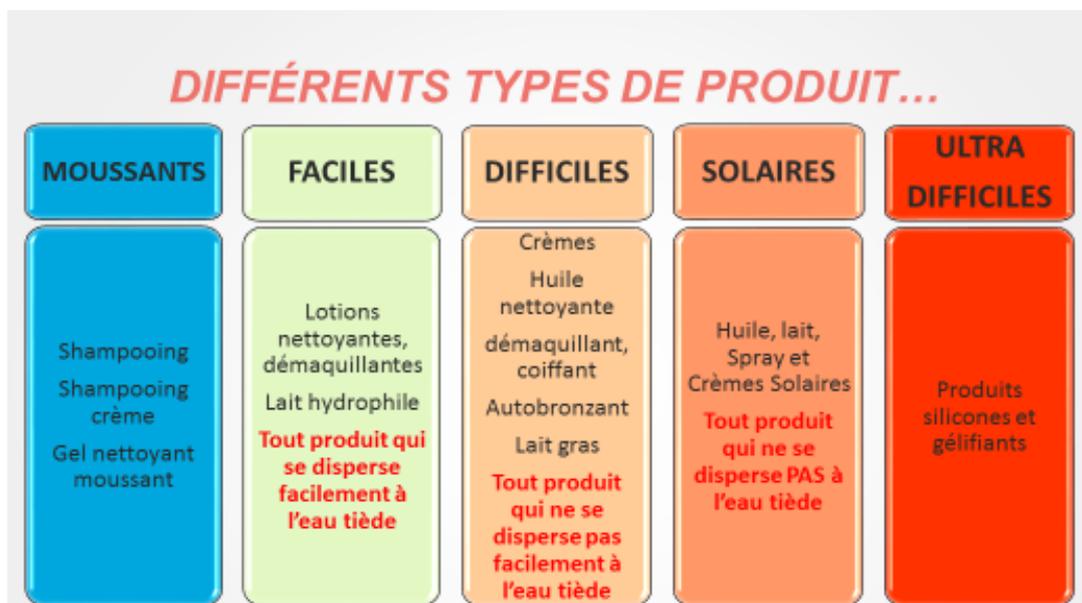


Figure 26 : Les différents types de produits

Trois types de nettoyages sont retrouvés pour les équipements en contact direct avec le produit. On retrouve le nettoyage manuel, le nettoyage en laveuses et le nettoyage avec les systèmes de Nettoyage En Place (NEP).

Le nettoyage manuel

Le premier, qui concerne le nettoyage manuel, est le moins privilégié. En effet, le facteur humain est très important sur ce mode de nettoyage, et donc la reproductibilité des résultats peut être altérée. Ainsi, le nettoyage manuel est utilisé pour des composants ne pouvant pas être nettoyés par l'intermédiaire des deux autres procédés. Ça peut donc être le cas pour des pièces spécifiques, qui présentent souvent des caractéristiques physiques incompatibles avec les autres procédés de

nettoyage. On retrouve, pour exemple, les centreurs, qui sont des pièces support du remplissage, et qui ne peuvent être nettoyés que manuellement.

Ce nettoyage manuel est en revanche fortement utilisé pour le pré-lavage des composants en contact produits, qui est une étape indispensable et préalable au nettoyage de produits difficiles.

Le nettoyage manuel est effectué en laverie, à l'aide de détergents et d'outils appropriés (figure 27).



Figure 27 : nettoyage manuel en laverie

Une fiche de suivi de nettoyage sera remplie afin d'assurer la traçabilité de celui-ci.

La désinfection manuelle

Comme pour le nettoyage manuel, la désinfection manuelle s'effectue en laverie. Contrairement au nettoyage, la désinfection ne dépend pas du type de produit, car elle s'effectue obligatoirement sur des pièces propres, peu importe le procédé de nettoyage utilisé. La méthodologie est donc unique et commune à tous les composants issus de nettoyage manuel. Il s'agit de faire tremper les pièces pendant 20 minutes dans un désinfectant, puis de les rincer, de les tremper dans l'alcool, et enfin de les sécher.

De même que pour le nettoyage manuel, une fiche de suivi sera remplie pour assurer la traçabilité.

Le nettoyage et désinfection en laveuse

Les laveuses sont des équipements industriels qui permettent de nettoyer et désinfecter. Ces équipements ont été qualifiés dans le but d'être parfaitement conformes aux attentes du site de Soual. De plus, toutes les recettes de nettoyage (et désinfection), qui dépendent donc de la difficulté du produit à nettoyer, ont aussi été validées dans le but de prouver la conformité de leur efficacité, et leur reproductibilité dans le temps. Tous les composants en contact produit des lignes de conditionnement ne sont pas nettoyés en laveuse. Seules les lignes dont les systèmes de conditionnement sont démontables ainsi que certaines pompes vont bénéficier de ce type de nettoyage / désinfection. Les systèmes de conditionnement qui ne sont pas démontables seront eux lavés par le procédé de Nettoyage En Place.

Pour permettre un nettoyage et une désinfection efficaces et reproductibles, il est primordial de disposer les composants dans les laveuses avec une organisation spécifique. Ainsi, des paniers spécifiques aux différentes lignes de conditionnement ont été créés dans le but d'assurer la mise en place conforme des composants à l'intérieur des laveuses (figure 28).



Figure 28 : laveuse contenant le panier supportant les pièces à nettoyer

De plus, un ticket de fin de nettoyage et / ou désinfection est disponible à la fin de chaque cycle, ce qui est primordial pour assurer la conformité du nettoyage ainsi que sa traçabilité.

Le Nettoyage En Place (NEP)

Ce type de nettoyage va concerner deux types d'éléments : les systèmes de conditionnement qui ne sont pas démontables, et les pompes.

Pour les lignes de conditionnement dont les systèmes de remplissage ne sont pas démontables, on retrouvera, pour chacune d'entre elles, un Nettoyage En Place. Ce NEP est un équipement à part entière de la ligne. Il est donc qualifié, et les différentes recettes de nettoyage et désinfection sont validées afin de garantir la conformité et la reproductibilité des cycles.

Comme pour les laveuses, les NEP fournissent un ticket de conformité de nettoyage / désinfection en fin de cycle, ce qui permet d'assurer la traçabilité réglementaire des nettoyages et de désinfections.

Pour les pompes qui ne peuvent pas être nettoyées en laveuse, des NEP sont aussi présents en laverie pour assurer les nettoyages et désinfections (figure 29). Ces NEP sont spécifiques des pompes et de leurs tuyaux. Ils sont qualifiés, et les recettes de nettoyage / désinfection sont validées. De même, un ticket est disponible en fin de chaque cycle afin d'assurer la traçabilité.



Figure 29 : nettoyage d'une pompe sur le NEP de la laverie

Les détergents utilisés (nettoyage)

Comme énoncé précédemment, les détergents sont rigoureusement sélectionnés pour leurs capacités à nettoyer des produits bien spécifiques. Ainsi, au vu de la diversité des produits dermo-cosmétiques conditionnés, il est facile de comprendre qu'on va retrouver plusieurs types des détergents :

- Le Break-UP : il s'agit d'un détergent alcalin composé d'un mélange de tensioactifs et d'agents alcalins / séquestrants. Il est particulièrement adapté pour éliminer la graisse ainsi que les souillures multiples. Ce détergent est

retrouvé uniquement pour le pré-lavage et le nettoyage manuel en laverie pour les équipements en contact direct du produit. Nous verrons qu'il est aussi utilisé pour le nettoyage des équipements hors contact produit ;

- CIP 92 : c'est le détergent alcalin de référence retrouvé sur le site. Il est utilisé à la fois pour le nettoyage manuel et pour tous les cycles des NEP. Son efficacité est importante pour éliminer les souillures grasses. Il est utilisé dilué à 2% dans de l'eau pour le nettoyage manuel, puis on le retrouve aussi à différentes dilutions dans les laveuses et les NEP selon le cycle choisi, c'est-à-dire selon la difficulté de nettoyage du produit.
- PUR 83 : additif liquide pour solution de nettoyage alcaline. Il est particulièrement recommandé pour les salissures de type pigment. Son utilisation sur le site est effectuée pour les cycles des NEP en charge de nettoyer les produits solaires. On le retrouve à hauteur de 2%, en association avec le CIP 92 et le PUR 85.
- PUR 85 : additif liquide oxydant pour solution de nettoyage alcaline. Il est utilisé pour favoriser l'élimination des souillures tenaces. On le retrouve donc logiquement dans les cycles des NEP réservés aux produits solaires et ultra-difficiles, à hauteur de 1%, et en association avec le CIP 92 et le PUR 83 (solaires).

Désinfectant utilisé (désinfection)

Un seul désinfectant est retrouvé pour tous les équipements en contact direct avec le produit. Il est donc ainsi utilisé dans la désinfection manuelle, avec laveuse et avec les NEP.

Ce désinfectant est le P3 Oxonia. Il s'agit d'un peroxyacide qui agit à froid, utilisé dilué à 0.5% dans l'eau.

c) Nettoyage et désinfection des équipements HORS CONTACT PRODUIT

Fréquences de nettoyage et désinfection

Contrairement aux équipements en contact direct avec le produit, ici les fréquences de nettoyage et désinfection des équipements hors contact produit ne dépendent pas des classes de sensibilité microbiologique des produits. Il y a donc uniquement des fréquences dépendantes des équipements eux-mêmes. Ainsi, les fréquences de nettoyage et désinfection sont donc énoncées dans les instructions de nettoyage de chaque ligne, afin de coller aux équipements spécifiques présents.

De manière globale, pour tous les équipements hors contact produit, il est demandé de vérifier la propreté à chaque fin d'un ordre de production, ou au minimum une fois par jour (24h). Si les équipements vérifiés sont souillés, il convient d'effectuer un nettoyage et une désinfection. De même, il devra être effectué un nettoyage et une désinfection de tous les équipements hors contact produit après chaque opération de maintenance préventive ou curative qui sera réalisée.

Le nettoyage et la désinfection des équipements

Différents types de nettoyage et désinfection sont retrouvés, et ceux-ci dépendent de l'équipement qui est ciblé.

Nettoyage manuel

Il concerne la majorité des équipements hors contact produit. Il résulte de l'utilisation de l'utilisation d'une éponge imbibée de Break-UP dilué à 2%. Il faut ensuite rincer abondamment avec de l'eau, puis laisser sécher avant de réutiliser l'équipement.

Les caractéristiques techniques du Break-Up sont décrites dans la figure ci-dessous (figure 30). Ce produit est un mélange de tensioactifs et d'agents alcalins et séquestrants. Il est particulièrement adapté pour éliminer la graisse ainsi que les souillures multiples.

Optimum Break Up

Dégraissant puissant sans risque pour l'aluminium

Description

Optimum Break Up est un liquide alcalin dégraissant alimentaire qui élimine les graisses fraîches ou sèches en une seule application.

Propriétés principales

Optimum Break Up est conçu pour le nettoyage manuel des sols, des surfaces alimentaires, du petit matériel et des cuiseurs.

Le produit est un mélange optimal de tensioactifs, d'agents alcalins et séquestrants, efficace pour enlever tout type de graisse et de souillures cuites.

Optimum Break Up est particulièrement adapté pour le nettoyage manuel des sols, à l'aide d'un mop ou d'un poste de désinfection.

Avantages

- ▶ Dégraisse en profondeur
- ▶ Evite la redéposition des souillures
- ▶ Formule adaptée pour un usage sur l'aluminium
- ▶ Réduit les risques de glissades dus à des sols gras

Mode d'emploi

La concentration recommandée varie entre 10-30 ml par litre d'eau chaude en fonction des souillures et de l'application.

Méthode générale de nettoyage :

1. Appliquer la solution (10-30 ml/L) sur la surface avec une lavette, une éponge ou avec le poste de désinfection.
2. Nettoyer avec une lavette ou une brosse.
3. Rincer à l'eau claire et laisser sécher à l'air libre.

Nettoyage par trempage :

1. Tremper dans une solution de produit dilué à 10-30 ml par litre d'eau chaude.
2. Frotter et broser pour enlever les souillures tenaces.
3. Rincer avec de l'eau et laisser sécher à l'air libre.

Données techniques

Aspect : Liquide limpide, jaune
pH pur : 12.80
Densité relative (20°C) : 1.10

Les données ci-dessus sont caractéristiques d'une production normale et ne doivent pas être considérées comme des spécifications.

Compatibilité du produit

Suivant nos instructions d'utilisation, **Optimum Break Up** est adapté aux matériaux généralement rencontrés en cuisine.

Recommandations pour la manipulation et le stockage

Manipulation : les recommandations complètes relatives aux précautions de manipulation et d'élimination du produit sont disponibles sur la Fiche de Données de Sécurité, accessible sur Internet : www.diese-fds.com.

Uniquement pour usage professionnel.

Stockage : conserver dans son emballage d'origine, fermé, à l'abri des températures extrêmes.

Législation

Produit conforme à la législation relative :

- au Règlement Détergent CE 648/2004,
- aux produits de nettoyage du matériel pouvant se trouver en contact des denrées alimentaires (décret du 17.06.98).

Conditionnements disponibles

Code article :	Conditionnement
7512022	2x5 L
7512023	20 L

Figure 30 : Fiche technique du Break-Up

Désinfection manuelle

Elle repose sur l'utilisation d'un produit, le spray nettoyant / désinfectant ELUSEPT (figure 31), qui possède un pouvoir désinfectant grâce à sa formule contenant de l'alcool isopropylique et de l'alkylamine. Ce spray est utilisé en vaporisation à 40 cm des surfaces à désinfecter, puis il est nécessaire de le laisser agir cinq minutes avant de l'essuyer soigneusement à l'aide d'un chiffon non pelucheux.



Figure 31 : Face avant du spray nettoyant / désinfectant ELUSEPT

Nettoyage et désinfection des godets

Les godets sont des pièces support des articles de conditionnement primaires (tubes ou flacons vides par exemple) qui sont retrouvés dans certaines lignes de conditionnement (figure 32).



Figure 32 : exemples de godets

Ces godets vont bénéficier des mêmes conditions de nettoyage et désinfection que des composants en contact produit. Ils peuvent donc être mis en laveuse avec un programme qui leur est spécifique, ou pris en charge manuellement en laverie si leurs caractéristiques ne permettent pas un passage en laveuse (cas des godets en aluminium).

Nettoyage et désinfection des sols

Les sols font partie à part entière du nettoyage du conditionnement. Il bénéficie d'une instruction de nettoyage / désinfection qui leur est spécifique.

Les sols doivent être nettoyés et désinfectés au moins une fois par 24h. De plus, en cas de déversement accidentel ou de souillures, il faut immédiatement procéder au nettoyage et à la désinfection. Un balayage est réalisé, et celui-ci est suivi du nettoyage humide qui s'effectue à l'aide d'un détergent : CAP1000. Puis la désinfection humide est réalisée lorsque le sol est propre, à l'aide de javel diluée dans de l'eau froide. Une serpillère sert d'outil principal pour le nettoyage et la désinfection humide.

C. Problématiques identifiées et solutions apportées

Cette partie va être consacrée à l'analyse une à une de chaque problématique rencontrée suite à l'état des lieux qui a été fait, et les solutions qui auront été mises en place pour répondre à cette problématique seront exposées. Il faut bien comprendre que les solutions apportées ont pour but de respecter les exigences définies sur le nettoyage et la désinfection qui ont été présentées sur la partie I.

Le travail d'amélioration continue réalisé s'articule autour de trois domaines différents : l'actualisation des pratiques, l'harmonisation des pratiques, et la validation de procédés. Les actions menées dans ces trois domaines ont été effectuées en parallèle. Une étape de formation du personnel intervient à la fin dans le but de figer et de valider la mise en place des changements qui ont été effectués. La logique qui a été mise en place sera détaillée ultérieurement dans la partie 3.

Tous les cas qui vont être traités sont indépendants et constituent chacun un projet. Cependant il est important de bien comprendre que tous les projets réalisés

appartiennent à une même démarche globale d'amélioration des pratiques de nettoyage et désinfection des équipements de conditionnement.

Ainsi, pour chaque projet réalisé, nous suivrons toujours la même description, à savoir une remise en place du contexte et des problématiques, puis une description des actions réalisées pour permettre la mise en place d'une ou plusieurs solutions adaptées.

D. Actualisation des pratiques

Par actualisation des pratiques, il faut comprendre « optimisation des pratiques » et / ou « correction des incohérences ». Tous les projets d'actualisation des pratiques ont pour but de répondre à ces deux critères.

Les possibilités d'optimisation ainsi que les incohérences ont été relevées soigneusement pour chaque projet lors de l'état des lieux des pratiques de nettoyage et désinfections des équipements sur le site de Soual.

1) *La mise en place d'un nettoyant / désinfectant : le spray ELUSEPT*

a) *Problématique et concept*

Comme cela a été exposé précédemment, pour le nettoyage des équipements hors contact produit, le Break-Up dilué à 2% est utilisé. Or il apparaît que l'utilisation de ce détergent pose de nombreux problèmes au niveau du conditionnement.

Tout d'abord, la dilution de ce détergent se fait manuellement en laverie. Or même si des outils de dosage sont présents, le personnel a tendance à effectuer une dilution « à l'œil » afin de gagner du temps et pour volontairement avoir un dosage supérieur à 2%. Ils ont en effet l'idée préconçue que : plus c'est dosé, plus c'est efficace. Le problème qui en résulte est que le produit dilué qui sera utilisé sur les équipements hors contact produit de la ligne de conditionnement sera aléatoire, et son utilisation sera rendue très difficile car le produit aura tendance à mousser de façon exacerbée. De même, le stockage de ce produit dilué est effectué dans des contenants qui ne permettent pas une bonne application sur le support de nettoyage. En effet, sont souvent retrouvés des pots à grande ouverture avec un capuchon à vis (figure 33).



Figure 33 : exemple de contenant abritant du Break-Up à 2%

De plus, ce produit doit être utilisé avec une éponge et doit être rincé. Or sur les lignes de conditionnement, il n'y a pas forcément de point d'eau disponible et adéquat permettant de rincer convenablement l'éponge. Ceci engendre donc des allers-retours nombreux pour le personnel de conditionnement car le produit, très moussant et tenace, nécessite plusieurs rinçages successifs pour être correctement éliminé de la surface à traiter. La conséquence qui en résulte est donc que le personnel n'est pas satisfait de cette mesure, et a tendance à utiliser le moins possible cette méthode de nettoyage, notamment en le remplaçant par l'utilisation d'alcool à 70°, très facile d'utilisation avec le système de « pissette », mais dont le pouvoir détergent est très faible. Le risque encouru est donc d'avoir un nettoyage partiel des installations, avec donc un risque de contamination croisée qui augmente.

Enfin, cette méthode de nettoyage requiert une éponge. Or le changement de ces éponges n'était pas suivi de manière régulière, ceci aboutit à la présence d'éponges vieilles, sales, pouvant faire office de zones de retentions pour des éventuels microorganismes ou particules physiques. Ceci augmente donc aussi le risque de contamination croisée.

b) Actions réalisées et solutions apportées

A partir des problématiques exposées, deux possibilités pouvaient s'ouvrir : revoir la méthodologie du Break-Up à 2% ou trouver un nouveau détergent qui soit plus adapté.

Notre raisonnement nous a vite conduit sur la seconde hypothèse car le produit spray ELUSEPT, utilisé pour la désinfection des équipements hors contact produit, présente des caractéristiques désinfectantes mais aussi détergentes. Il pourrait donc remplir les deux fonctions de manière simultanée, et ceci serait donc aussi pleinement bénéfique

pour les opérateurs car comme souligné précédemment, son utilisation est très simple et ne requiert pas de rinçage.

Cependant, avant de pouvoir valider une telle solution, il était impératif de prouver et documenter que le spray nettoyant / désinfectant ELUSEPT pouvait remplir ses fonctions détergentes au moins aussi efficacement que le Break-Up à 2%.

Initier une demande de changement

Avant même de se lancer dans des tests de comparaison d'efficacité, il a été nécessaire d'initier une demande de changement. En effet, dans les entreprises pharmaceutiques, la réglementation impose d'avoir une gestion efficace des changements afin de mesurer tous les impacts qui peuvent découler d'un changement, d'y apporter les actions nécessaires, et ceci afin de garantir que le produit final sera toujours d'un niveau de qualité au moins égal à ce qu'il était précédemment.

Pour bien comprendre ce qu'est un changement dans l'industrie pharmaceutique, il faut se référer aux Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament qui énoncent la définition suivante : « Un changement (ou une modification) est défini dans les Bonnes Pratiques de Fabrication comme étant tout événement prévisible qui modifie durablement un procédé de fabrication, une méthode d'analyse, une procédure, un composant, un équipement, un local, impliqués dans l'obtention d'un ou plusieurs produits, ou qui modifie un référentiel spécifiant la qualité d'un ou plusieurs produits (BPF Ch.5) »

De même, une demande de changement est définie comme tout système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les modifications proposées susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure.

La demande de changement ainsi initiée a donc permis, de façon pluridisciplinaire, d'identifier tous les impacts liés à ce changement et d'y joindre les actions associées (tableau 2).

Actions associées à la mise en place du changement	
Numéro de l'action	Description de l'action
1	Essai en laverie de l'efficacité du spray nettoyant / désinfectant ELUSEPT pour le nettoyage des surfaces en INOX et plastique, en comparaison directe avec l'alcool à 70° et le Break-Up à 2%.
2	Vérification en laverie de l'absence de traces résiduelles du produit nettoyant sur la surface après essuyage.

Actions associées à la mise en place du changement	
Numéro de l'action	Description de l'action
3	Essais du spray nettoyant / désinfectant ELUSEPT en conditions réelles sur les lignes de Conditionnement n° 26 et n°60.
4	Création et approbation de l'instruction de nettoyage des équipements hors contact produit.
5	S'assurer de la disponibilité du spray nettoyant / désinfectant ELUSEPT dans les zones d'entreposage et de service.

Tableau 2 : Actions associées à la mise en place du changement

Etablir le protocole de tests

Afin de pouvoir démontrer que l'activité détergente du spray ELUSEPT était satisfaisante, il a été nécessaire de comparer son activité à celle des produits de référence disponibles, à savoir le Break-Up à 2% et l'alcool à 70°.

12 produits différents qualifiés de difficiles et d'ultra-difficiles ont été utilisés pour effectuer ces essais. L'alcool à 70° représente ici le témoin négatif car son activité détergente est très limitée.

Sur une surface inox, six « taches » de chaque produit à nettoyer ont été déposées, de façon à reproduire une souillure accidentelle (figure 34). Trois de ces taches sont volontairement laissées à l'air libre afin d'obtenir un séchage du produit sur la surface inox. Chaque produit détergent sera testé sur une tache séchée et une tache fraîche.

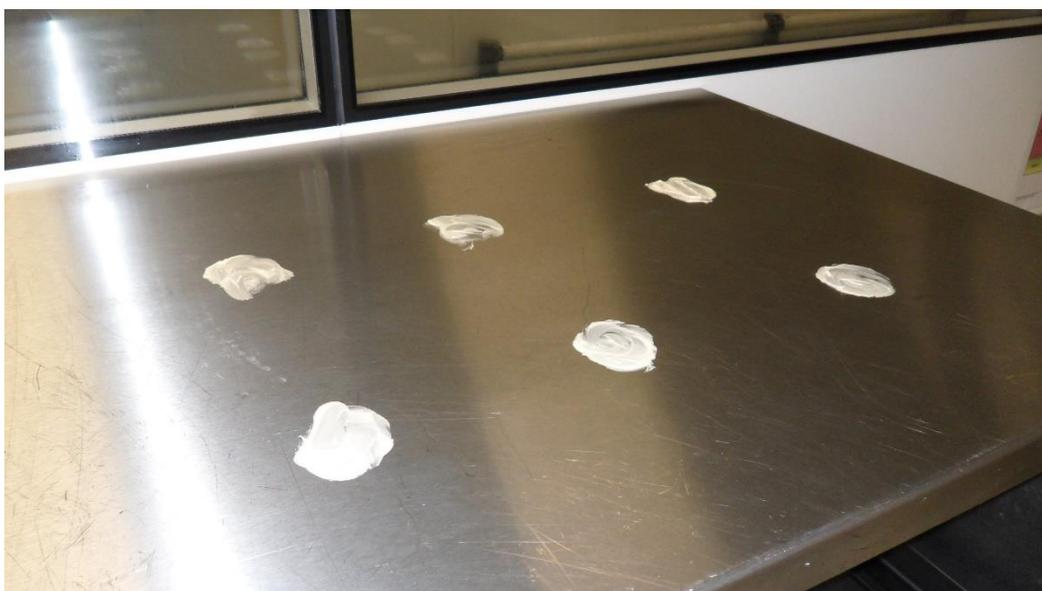


Figure 34 : Exemple de souillures réalisées en laverie sur une surface inox

Pour chaque essai, les critères qui ont été déterminés et qui seront contrôlés sont :

- Le temps nécessaire au nettoyage de la souillure

- La propreté de la table inox à l'issue du nettoyage (satisfaisant / non satisfaisant). Un résultat est jugé satisfaisant lorsque plus aucune trace de produit ne subsiste sur le support et que le toucher est non gras.

C'est donc sur la base de ce protocole que les résultats ont pu être analysés.

Résultats obtenus

Les premiers essais ont vite permis de montrer que par rapport à l'alcool (témoin négatif), le spray ELUSEPT possédait une activité détergente visible sur le produit, même sans action mécanique (figure 35).

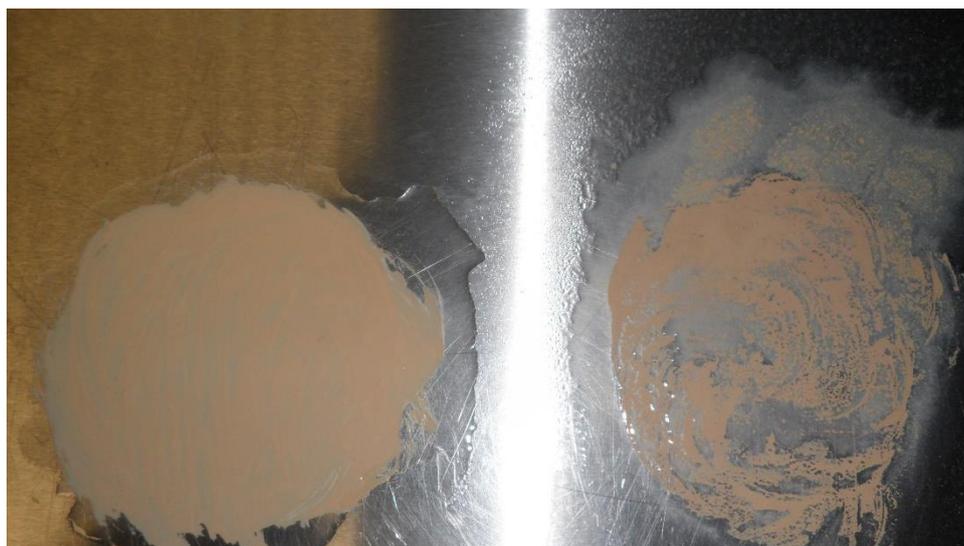


Figure 35 : Activité détergente de l'alcool à 70° à gauche versus le spray ELUSEPT à droite

Ces résultats nous permettaient de confirmer l'activité détergente de l'ELUSEPT sur les produits dermo-cosmétiques.

Cependant, c'est la comparaison d'efficacité avec le Break-Up qui est à vérifier car c'est lui qui représente actuellement le produit de référence à utiliser pour le nettoyage des équipements hors contact produit. Ainsi, sur l'ensemble des douze produits testés, nous avons obtenus les résultats suivants (figure 36) :

Type de produit	Pourcentage d'efficacité		
	Alcool	Break-Up	ELUSEPT
Difficile	57%	100%	100%
Ultra-difficile	20%	60%	80%

Figure 36 : Tableau de résultat des essais menés

Ce tableau de synthèse des résultats met clairement en évidence le pouvoir détergent suffisant du spray ELUSEPT en comparaison à ceux du Break-Up à 2% et de l'alcool à 70°.

De plus, pour toutes les souillures testées, le temps de nettoyage avec le spray ELUSEPT était toujours inférieur ou égal à celui du Break-Up. Ceci s'explique par le simple fait que le spray ELUSEPT ne nécessite pas de rinçage à l'eau, à la différence

du Break-Up qui lui est long à rincer. Ces données sont encore plus prononcées en pratique car en laverie, l'évier permettant le rinçage pour les tests était très facilement accessible. Or sur les lignes de conditionnement, ce n'est pas toujours le cas.

Ces données nous ont donc permis de pouvoir conclure de façon satisfaisante sur la capacité du spray ELUSEPT à remplacer le Break-Up à 2 % pour le nettoyage des équipements hors contact produit.

Les étapes suivantes, comme mentionnées dans la demande de changement effectuée, ont été de mettre à jour les documents qui étaient impactés par la mise en place du spray ELUSEPT, ce qui fut notamment le cas de l'instruction de nettoyage des équipements hors contact produit.

Aussi, il a été important de s'assurer que l'approvisionnement en spray ELUSEPT puisse être garanti sur le long cours.

2) Revue des consignes de fréquence de nettoyage et désinfection en fonction de la classe de précaution du produit

a) Problématique et contexte

Comme détaillé précédemment, il existe, sur le site de Soual, quatre classes de produits différentes, qui vont aboutir à des fréquences de nettoyage et de désinfection qui leur seront propres.

Au cours de l'état des lieux effectué sur les pratiques de nettoyage / désinfection au Conditionnement, il est rapidement apparu que le document qui détaille ces fréquences (LIST_SOU_0400) était mal compris et suivi de manière douteuse et incomplète.

La première tâche a donc été de visualiser l'ensemble des incompréhensions qui émanaient de ce document. Pour cela, il a fallu longuement échanger avec l'ensemble du personnel présent sur les lignes de conditionnement, mais aussi avec le personnel encadrant et support (correspondants Qualité).

De ces analyses, en sont sorties les problématiques suivantes :

- Les phrases détaillant les consignes dans le document ne sont pas comprises comme il le faudrait. Par exemple, l'expression « avant campagne », instaurée dans la partie « nettoyage » et « désinfection » pour les classes B, n'est pas bien assimilée et tend à créer des interprétations différentes entre les lecteurs et utilisateurs du document. Ceci est considérablement pénalisant sachant que les consignes émises se voulaient strictes et précises. Cette incohérence est principalement due à un manque de formation et de sensibilisation du personnel ;
- Les consignes n'ont pas été clairement exposées par tous les responsables des différents secteurs et les disparités d'application entre les différentes lignes de conditionnement sont importantes ;

- Certaines mesures ne sont pas prises en compte et inapplicables actuellement. En effet, les fréquences de nettoyage et désinfection des pompes ne sont pas correctement suivies, et les moyens permettant la désinfection des pompes sont inadéquats au vu des consignes demandées ;
- Le référencement de ce document à l'intérieur des instructions de nettoyage de chaque ligne est incomplet ou inadéquat.

Ces différentes constatations ont donc été exposées et débattues avec les acteurs concernés et la décision de modifier le document a donc été prise.

b) Actions réalisées et solutions apportées

Dans un premier temps, il était important de bien informer l'ensemble du personnel de Conditionnement sur les mesures que l'on souhaitait mettre en place. En effet, le maintien d'un dialogue et d'une collaboration entre l'Assurance Qualité et la « Production » était d'une importance considérable pour obtenir un document clair qui corresponde aux attentes de chaque partie. Le projet de reformer ces pratiques est donc né avec l'accord de chacun des acteurs.

La première partie du projet a été de reformuler le document avec des phrases claires et précises, puis de le soumettre aux différents Chefs de Secteur pour obtenir leur avis. Une première version du document a été exposée (figure 37) :

	Nettoyage	Désinfection
Classe A	<ul style="list-style-type: none"> - Avant chaque lot - Suivant le cas : <ul style="list-style-type: none"> - En fin de journée si simple équipe - A la fin de la deuxième équipe si 2*8 - A la fin de la troisième équipe si 3*8 - En fin de semaine - Pas de maintien en charge (> 2 heures) sans production 	<ul style="list-style-type: none"> - Avant chaque lot - Suivant le cas : <ul style="list-style-type: none"> - En fin de journée si simple équipe - A la fin de la deuxième équipe si 2*8 - A la fin de la troisième équipe si 3*8 - En fin de semaine - Au redémarrage du conditionnement si arrêt prolongé de 2 jours (48 heures)
Classe B	<ul style="list-style-type: none"> - Avant de passer sur une classe B - En fin de semaine (pas de maintien en charge le weekend) - Après 3 lots - Après une durée de 3 jours (72 heures) de production (en charge) après le dernier nettoyage 	<ul style="list-style-type: none"> - Avant de passer sur une classe B - En fin de semaine - Après 3 lots - Après une durée de 3 jours (72 heures) de production (en charge) après la dernière désinfection - Impérativement après une durée de 7 jours suivant la dernière désinfection
Classe C	<ul style="list-style-type: none"> - Après 3 lots - Après une durée de 3 jours (72 heures) de production (en charge) après le dernier nettoyage 	<ul style="list-style-type: none"> - Impérativement après une durée de 7 jours suivant la dernière désinfection
Classe D*	<ul style="list-style-type: none"> - Après 3 lots - Après une durée de 3 jours (72 heures) de production (en charge) après le dernier nettoyage 	<ul style="list-style-type: none"> - Impérativement après une durée de 7 jours suivant la dernière désinfection

Figure 37 : Essai de reformulation des consignes

Cette première version a reçu un avis plutôt favorable de la part de tous les acteurs. Mais certains éléments restaient vagues et pire encore : des cas particuliers pouvaient ne pas être couverts par le document. Or il s'agit d'une faute importante car il est impératif de ne pas se retrouver face à des cas qui ne pourraient pas être résolus par le document qui a la charge de couvrir toutes les consignes. En effet, si un des cas se retrouve sans solutions directe de la part du document, cela signifie que nos mesures ne couvrent pas l'ensemble de notre périmètre d'action. On crée donc potentiellement un risque de compromettre la sécurité des produits par faute de non-exécution d'un nettoyage ou d'une désinfection qui aurait dû avoir lieu.

La partie la plus longue et intense de la mission a consisté à éliminer tous cas particulier qui pourraient ne pas être couverts, mais aussi d'aboutir à des consignes qui soient formulées de façon à être comprises de la même façon par l'ensemble du personnel encadrant (six Chefs de Secteur).

De plus, comme exposé précédemment, certaines mesures de l'ancien document n'étaient pas suivies en pratique. Pour la classe A par exemple, il était précisé qu'un nettoyage et une désinfection des équipements étaient nécessaires chaque début de semaine avant la reprise du conditionnement de produit. Or en pratique, les opérateurs de conditionnement de toutes les Unités de Production n'effectuaient pas ce nettoyage et cette désinfection en début de semaine si l'équipement en question avait déjà été nettoyé / désinfecté en fin de semaine précédente. Il est donc rapidement ressorti que les Chefs de Secteur souhaitaient que le nouveau document puisse s'aligner sur les pratiques opérées sachant qu'aucun problème de contamination n'est survenu sur ces produits. Une longue réflexion s'est donc imposée à l'Assurance Qualité afin de déterminer si ces exigences pouvaient être autorisées sans qu'il y ait de risque pour les produits en rapport avec les données en possession.

Il aura fallu près de quatre mois de discussion, de réflexion et de négociations avant qu'aboutisse la version finale du nouveau document (figure 38). Les nouvelles consignes émises sont donc conformes aux exigences de l'Assurance Qualité mais aussi aux souhaits et demandes du personnel de Conditionnement.

VALIDITE D'UTILISATION DU MATERIEL PROPRE ET DESINFECTE :

7 JOURS

	NETTOYAGE	DESINFECTION
CLASSE A	<ul style="list-style-type: none"> - Avant chaque lot - Suivant le cas : <ul style="list-style-type: none"> • En fin de journée si simple équipe • A la fin de la deuxième équipe si 2*8 • A la fin de la troisième équipe si 3*8 - En fin de semaine. - Si maintien en charge (> 4 heures) sans production 	<ul style="list-style-type: none"> - Avant chaque lot - Suivant le cas : <ul style="list-style-type: none"> • En fin de journée si simple équipe • A la fin de la deuxième équipe si 2*8 • A la fin de la troisième équipe si 3*8 - En fin de semaine - Au redémarrage du Conditionnement si arrêt prolongé de plus de 3 jours (72 heures)
CLASSE B	<ul style="list-style-type: none"> - Avant de passer sur une classe B - En fin de fin de semaine (pas de maintien en charge le week-end) - Après 3 lots - Après une durée de 3 jours (72 heures) de production (en charge) suivant le dernier nettoyage 	<ul style="list-style-type: none"> - Avant de passer sur une classe B - En fin de semaine - Après 3 lots - Après une durée de 3 jours (72 heures) de production (en charge) suivant la dernière désinfection
CLASSE C	<ul style="list-style-type: none"> - Après 3 lots - Après une durée de 3 jours (72 heures) de production (en charge) suivant le dernier nettoyage 	<ul style="list-style-type: none"> - Après une durée de 7 jours de production (ou arrêt) suivant la dernière désinfection
CLASSE D *	<ul style="list-style-type: none"> - Après 3 lots - Après une durée de 3 jours (72 heures) de production (en charge) suivant le dernier nettoyage 	<ul style="list-style-type: none"> - Après une durée de 7 jours de production (ou arrêt) suivant la dernière désinfection

* Les éléments en contact produit doivent être exempts de toute trace d'eau.

Figure 38 : Document reformulé et validé

Un des premiers éléments différents que l'on peut constater est la mention de la date de validité d'utilisation du matériel propre et désinfecté à sept jours. Cette phrase d'aspect banal est pourtant centrale car un des manques présent dans l'ancienne version du document était que l'on ne précisait pas que le conditionnement était interdit si notre équipement dépassait les sept jours suivant un nettoyage ou une désinfection. Toutes les consignes pour les différentes classes ont été précisées et détaillées. Le document a été soumis au circuit d'approbation électronique et est actuellement effectif.

La suite de ce projet est représentée par la formation de l'intégralité du personnel de Conditionnement sur les modifications apportées au document. Elle sera traitée ultérieurement.

3) *Suppression de la désinfection systématique d'équipements sur une ligne de Conditionnement*

a) *Problématique et contexte*

Contexte

Comme nous venons à l'instant de le voir avec le projet précédent, toutes les lignes de conditionnement possèdent les mêmes consignes concernant les fréquences de nettoyage et de désinfection des équipements en contact direct du produit.

Or il apparaît qu'une des lignes de conditionnement du site a pris l'option d'instaurer, avec l'accord du Chef de secteur, une désinfection systématique des pompes ainsi que des trémies d'alimentation. Par désinfection systématique, il faut comprendre que chaque fois que ce matériel devait être nettoyé, une désinfection y était automatiquement ajoutée. Cette mesure a été initialement mise en place car un opérateur, par manque de sensibilisation et éventuellement de concentration, a oublié d'effectuer la désinfection de l'équipement lorsque cela était nécessaire, et ce à plusieurs reprises. Cette ligne ne respectait donc pas le document détaillant les fréquences de nettoyage et désinfection en fonction des classes de précaution des produits (LIST_SOU_0400).

Problématiques

Les problématiques liées à cette dérive de pratique ne sont pas forcément perceptibles du premier coup d'œil. En effet, si on désinfecte plus souvent, on se protège théoriquement mieux contre les risques de contaminations microbiennes. Et ceci est effectivement bien le cas. Ce n'est donc pas sur ce point qu'il faut s'arrêter.

La première problématique réelle de cette organisation spontanée est que cette ligne de conditionnement adopte un fonctionnement qui lui est propre et qui ne fait pas partie des règles applicables sur les autres lignes. Ceci pose un problème majeur car en effet, toutes les mesures qui ont été mises en place dans la LIST_SOU_0400 ont été réfléchies, débattues et validées dans le but de garantir un niveau de sécurité et de qualité des produits adéquats. Ainsi tout le monde a reçu la même formation concernant ces mesures. Ceci rentre pleinement en compte dans la volonté d'un site pharmaceutique de standardiser ses pratiques lorsque cela est possible afin de garantir la reproductibilité de ses processus et procédés de fabrication. Or ici, le risque évident et qui a été largement recueilli sur le terrain est que cette dérive de pratique provoque avant tout une incompréhension du personnel et cela a tendance à pouvoir les faire douter sur leurs connaissances des règles réellement validées. Effectivement, plus vous possédez de consignes différentes, plus l'apprentissage ainsi que le maintien d'un niveau acceptable de connaissances des opérateurs sur le terrain est difficile. Et la conséquence redoutée de cet état de fait est de provoquer des erreurs

sur le nettoyage ou la désinfection des équipements de conditionnement, ce qui peut impacter directement la sécurité du patient qui utilisera le produit fini.

La deuxième problématique est liée à la productivité ainsi que l'aspect financier. Il est aisément compréhensible que chaque cycle de désinfection réalisé à un coût et prend un temps certain. Or la qualité d'un produit fini passe aussi par une rationalisation des ressources du site mises à disposition dans le procédé de fabrication du produit. Ici, cette dérive de pratique engendre effectivement une perte de temps et des coûts supplémentaires non justifiés, ce qui est délétère pour l'entreprise, même à l'échelle d'une ligne de conditionnement.

Enfin, et dans une moindre mesure, toute opération effectuée sur un équipement impacte directement sa durée de vie. Les désinfections des pompes et trémies, réalisées sur les modules de Nettoyage En Place des laveries, auront toujours tendance à user certaines parties de l'équipement, le rendant potentiellement moins performant, voire même l'exposer à un risque de défaillance, et donc à un risque pouvant impacter la sécurité du produit fini.

Ainsi, en relation avec tous ces constats relevés lors de l'état des lieux des pratiques, il a été pris la décision de remettre les pratiques de nettoyage et de désinfection de cette ligne en conformité.

b) Actions réalisées et solutions apportées

Initier une demande de changement

Cette remise en conformité des pratiques engendre un changement évident de l'organisation. Or même s'il s'agit d'une dérive de pratique non documentée, il est important d'initier une demande de changement permettant à tous les acteurs concernés de déterminer les impacts de ce changement et les actions à mettre en place pour garantir la bonne application du changement.

Cette demande de changement a donc permis de déterminer les actions suivantes (figure 39).

Actions associées à la mise en place du changement	
Numéro de l'action	Description de l'action
1	Suppression de l'affichage sur les pompes mentionnant une désinfection systématique.
2	Sensibiliser et informer les Opérateurs de laverie sur la suppression de la désinfection systématique des pompes et des trémies.

Actions associées à la mise en place du changement	
Numéro de l'action	Description de l'action
3	Sensibiliser et informer les Pilotes et Conducteurs de conditionnement sur la suppression de la désinfection systématique des pompes et trémies.
4	Demander la désinfection des trémies et des pompes selon les consignes détaillées dans la LIST_SOU_0400 : Consignes de nettoyage / désinfection à appliquer au conditionnement selon les classes.
5	Demander l'impression en laverie d'un double ticket uniquement dans le cas d'un nettoyage + désinfection pour les trémies et les pompes : <ul style="list-style-type: none"> - Un des tickets sera à coller dans le dossier de lot comme mentionné dans l'INST_SOU_3255. - Le deuxième ticket sera collé sur la pompe ou la trémie, et servira de repère visuel aux Pilotes et Conducteurs de conditionnement pour identifier la date de la dernière désinfection. L'ajout et l'enlèvement de ce deuxième ticket est géré exclusivement par le personnel de laverie en cas de nouveau nettoyage + désinfection.
6	Effectuer pour l'ensemble du personnel de Conditionnement un rappel des consignes détaillées dans la LIST_SOU_0400.

Figure 39 : Résumé des actions liées à la demande de changement

Cette mise au point des actions nécessaires est primordiale également pour garantir que le fonctionnement de cette ligne de conditionnement ne sera pas totalement enrayée par la mise en place du changement.

Réalisation des actions

La réalisation de ces actions a été suivie sur une durée d'un mois.

La première partie a donc été de sensibiliser les opérateurs de la ligne de Conditionnement ainsi que les opérateurs de laverie sur la mise en place prochaine du changement. Cette étape est très importante car en effet, comme nous l'avons

précisé, il ne faut pas que cette volonté de changement nuise complètement au bon fonctionnement de la ligne de production. C'est pour cela qu'il est primordial de bien informer tous les acteurs concernés par le projet dans le but de permettre une réalisation fluide des actions.

Ensuite, il a été décidé d'instaurer l'impression d'un double ticket de désinfection en laverie au lieu d'un seul préalablement. Usuellement pour toutes les lignes de conditionnement, une seule étiquette était imprimée après désinfection et celle-ci était collée dans le dossier de lot du produit suivant à conditionner. Cela permet de garantir la traçabilité de la dernière désinfection (programme NEP, date et heure). Cependant le souci qui en ressort est que les opérateurs sur ligne n'avaient plus de visuel sur la date et l'heure de la dernière désinfection de la pompe une fois l'étiquette collée dans le dossier de lot. Cela créait donc des incertitudes sur la validité d'utilisation du matériel.

Ainsi, nous avons profité de ce changement pour réaliser cette action de double étiquetage. Cela permettait de tester la solution avant un éventuel déploiement sur toutes les lignes de conditionnement, mais aussi de fournir un repère aux opérateurs concernés par la mise en place du changement, afin qu'ils aient à disposition toutes les aides nécessaires pour réappliquer les pratiques communes à toutes les autres lignes.

Enfin, la dernière action citée correspond à une re-sensibilisation du personnel sur les fréquences de nettoyage et désinfection des produits à appliquer en fonction des classes de précautions des produits, afin de garantir que toutes ces mesures soient de nouveau bien comprises par les différents acteurs sur ligne.

La mise en place de ce changement a été réalisée de façon fluide et permet au site d'être uniforme quant à ces pratiques.

Résultats économiques

Comme nous l'avons exposé dans les problématiques, cette dérive de fonctionnement avait un retentissement économique évident. Afin de justifier le changement et d'évaluer ce retentissement économique, il a été décidé de chiffrer les économies réalisées (figure 40).

		Pour 1 cycle		Pour 1 an	
		Litres	€	m3	€
Utilité / Désinfectant (surconsommation si désinfection systématique)	EPU	470	1,88	84	336
	Eau brute	200	0,23	36	41
	P3 Oxonia	1,0000	2,4	0,178	428
	Total (€)		4,51		805
Occupation CIP Lav 3		Nett simple (min)	Nett + Désinfection (min)	Nett simple (h)	Nett + Désinfection (h)
	Pompe	41	55	122	164
	Trémie	40	76	119	227

Figure 40 : Chiffrage économies potentielles

Sans rentrer dans les détails, c'est environ 805 euros qui sont économisés à l'année pour cette simple ligne. C'est peu, mais non négligeable et ce n'est pas le point qui est le plus intéressant de ce tableau.

En effet, l'économie significative qui est réalisée concerne le temps d'occupation des NEP de la laverie qui est en charge de nettoyer les pompes et trémies de cette ligne de conditionnement. Après calculs à partir des données issues du tableau, c'est environ 63h de temps d'occupation des NEP des laveries qui vont être gagnées sur un an. Et ceci est considérable, d'autant plus que les capacités maximales de cette laverie sont en voie d'être atteintes. Or lors des phénomènes de saturation des postes de la laverie, c'est toute une partie de la productivité des autres lignes de conditionnement qui peut être impactée, car tous les nettoyages et / ou désinfections qui seront à réaliser seront retardés.

Il n'est donc pas rare de pouvoir simultanément améliorer les pratiques d'un site en termes de qualité, mais aussi et parallèlement en matière d'efficacité et de rationalisation des ressources.

4) Conclusion sur l'actualisation des pratiques

Ces trois projets décrits nous permettent de voir qu'il existe continuellement des incohérences à rectifier ou des axes d'amélioration à aller chercher, que ce soit pour des petits ou grands projets. Cette démarche d'actualisation des pratiques contribue donc à optimiser les procédés d'une entreprise pharmaceutique, et est étroitement liée à la démarche d'harmonisation des pratiques.

E. Harmonisation des pratiques

L'harmonisation des pratiques, au contraire de l'actualisation des pratiques, n'est pas basée sur le relevé d'une incohérence identifiée. En effet, nous allons voir sur les projets présentés qu'il s'agit avant tout d'une optimisation des pratiques opérationnelles et fonctionnelles.

1) Fusion des instructions de nettoyage des lignes démontables

a) Contexte et problématique

Le site de Soual comporte un certain nombre de lignes de conditionnement de tubes. Ces lignes possèdent la particularité de bénéficier d'un système de remplissage démontable. Ce système de remplissage est composé de tous les composants en contact produit qui vont avoir pour rôle de transférer le produit de la sortie de la pompe vers l'intérieur du tube. Ces pièces vont donc être disposées sur un panier spécifique, et seront nettoyées puis désinfectées en laveuse HAMO.

Une instruction de nettoyage est associée à chaque ligne de conditionnement de tubes. Or toutes ces instructions détaillent les mêmes consignes, et les spécificités de chacune sont minimales. Ceci est dû à la conformation de ces lignes qui est similaire, même pour des équipements n'étant pas de même modèle. Cette particularité

s'explique par le fait ces lignes « tubes » font partie des lignes de Conditionnement les moins complexes techniquement.

Aussi, le problème qui s'est vite révélé lors de l'étude de chacune de ces instructions est qu'en fonction du rédacteur et de l'âge de la ligne (et donc de l'instruction), certaines consignes étaient déformées, voir mal exprimées et on pouvait même retrouver des informations obsolètes, notamment en ce qui concerne la durée de validité du matériel propre.

Ainsi la décision de regrouper ces instructions sous un seul et même document a été prise. Les avantages espérés de cette démarche sont nombreux, à savoir :

- fournir le même document et les mêmes informations à tous les acteurs concernés, ce qui permet de standardiser l'information et donc par conséquent l'application des consignes ;
- avoir seulement un document à mettre à jour, ce qui favorise un suivi plus rigoureux.

b) Actions réalisées et solutions apportées

Regroupement des instructions de nettoyage des lignes « tubes »

Pour commencer ce travail de regroupement des instructions de nettoyage des lignes « tubes » sous la forme d'une seule instruction, il a tout d'abord fallu identifier les quelques spécificités présentes sur chaque ligne et instruction. En effet, si le but est de créer un seul document, il est impératif que celui-ci couvre bien de façon complète les consignes de nettoyage de chaque ligne de conditionnement de tubes.

Dans un deuxième temps, toutes les consignes ont été reprises, analysées, afin d'actualiser et de mettre à jour les données en vue d'aboutir à un document parfaitement applicable. Ainsi, pour exemple, les consignes de pré lavage mais aussi de nettoyage et de désinfection manuels des systèmes de remplissage en laverie ont été retravaillées afin d'être améliorées, d'être plus précises en fonction de la difficulté de nettoyage du produit rencontré. Ce travail a bien évidemment été effectué de manière pluridisciplinaire.

Il en est donc ressorti un premier document. La suite du projet consistait à échanger sur ce document avec tous les Chefs de secteur du Conditionnement ainsi qu'avec les correspondants Qualité. Ces échanges ont permis de corriger et d'apporter quelques retouches essentielles à l'instruction. En effet, il était impératif de travailler en collaboration pour obtenir un document qui satisfasse tous les acteurs concernés, ce qui est indispensable pour son suivi et sa mise en application.

Le document final a donc été validé par les différents responsables. Pour résumer, ce sont douze instructions qui ont été regroupées sous une seule et même instruction (figure 41).

	INSTRUCTION		
	NETTOYAGE LIGNES DE REMPLISSAGE TUBES		
Référence : INST_SOU_3255	Version : 2.0	Page 1 sur 8	

HISTORIQUE DES MODIFICATIONS :

Version	Motif du changement
2.0	Création d'une instruction de nettoyage commune à toutes les lignes de conditionnement TUBES Annule et remplace INST_SOU_3255, INST_SOU_2893, INST_SOU_2896, INST_SOU_2897, INST_SOU_2899, INST_SOU_2910, INST_SOU_2915, INST_SOU_2916, INST_SOU_2918, INST_SOU_2919, INST_SOU_3111, INST_SOU_3134.

Figure 41 : page de garde de l'instruction finale

Regroupement de toutes les instructions de nettoyage des lignes « démontables »

Cependant, ce début d'harmonisation des consignes effectué sur les instructions de nettoyage des lignes « tubes » nous a fait prendre conscience que d'autres documents pouvaient être regroupés, et certaines instructions pouvaient même encore être greffées sur la nouvelle instruction réalisée. En effet, le site de Soual abrite quelque lignes de conditionnement de flacons, une ligne de conditionnement de pots et une ligne de conditionnement de doseurs dont le système de remplissage est lui aussi démontable et nettoyé en laveuses HAMO des laverie, comme pour les lignes tubes. Ainsi il était accessible de penser que les instructions de nettoyage de ces lignes pourraient être greffées sur l'instruction de nettoyage des lignes tubes.

La difficulté du projet résidait dans le fait que par rapport aux lignes tubes, ces autres lignes démontables comportaient plus de spécificités. Il a donc fallu prendre le temps de bien les identifier afin d'être sûr que la future instruction pourra couvrir l'ensemble des équipements de toutes ces lignes.

Par exemple, une des lignes démontables conditionnant des flacons possède une pompe particulière dont seuls les flexibles sont emmenés et nettoyés en laverie.

Comme pour l'instruction commune aux lignes conditionnant des tubes, un nouveau document est sorti de toutes ces analyses. Il a été revu par tous les acteurs concernés, puis soumis à validation par les responsables concernés.

Ainsi c'est donc quatre nouvelles instructions de nettoyage qui ont été regroupées dans celle déjà effectuée pour les lignes tubes. Donc au final seize instructions ont été fusionnées sous une seule (figure 42).

	INSTRUCTION	
	NETTOYAGE ET DESINFECTION DES SYSTEMES DE REMPLISSAGE DEMONTABLES	
Référence : INST_SOU_3255	Version : 2.5	Page 1 sur 7

HISTORIQUE DES MODIFICATIONS :

Version	Motif du changement
2.0	Création d'une instruction de nettoyage commune à toutes les lignes de conditionnement TUBES Annule et remplace INST_SOU_3255, INST_SOU_2893, INST_SOU_2896, INST_SOU_2897, INST_SOU_2899, INST_SOU_2910, INST_SOU_2915, INST_SOU_2916, INST_SOU_2918, INST_SOU_2919, INST_SOU_3111, INST_SOU_3134.
3.0	Création d'une instruction de nettoyage commune à toutes les lignes de conditionnement dont le système de remplissage est démontable. Annule et remplace INST_SOU_3291, INST_SOU_3123, INST_SOU_3256, INST_SOU_2930. Modification du titre.

Figure 42 : Page de l'instruction de nettoyage des lignes démontables

On peut donc déjà constater qu'on répond bien aux problématiques d'uniformisation de l'information. De plus, cela permet aussi de faciliter la mise à jour des documents. Cette harmonisation des consignes participe directement à l'amélioration des pratiques de nettoyage et à la reproductibilité du procédé car tous les opérateurs sur ces lignes de conditionnement bénéficient de la même information. De plus, il apparaît que deux nouvelles lignes de conditionnement démontables sont entrées sur le site après la mise au point de cette instructions. Or, au lieu de devoir créer une nouvelle instruction de nettoyage par ligne comme précédemment, ce qui prend un temps certain, il a juste été nécessaire de faire référence à cette nouvelle instruction en

faisant la mise à jour nécessaire. C'est un gain de temps et d'efficacité non négligeable.

Regroupement des consignes de nettoyage des équipements hors contact produit

Cette démarche d'harmonisation s'est poursuivie pour aboutir à une nouvelle uniformisation des consignes de nettoyage et désinfection pour tous les équipements de Conditionnement n'étant pas au contact du produit. Trois avantages étaient espérés de cette démarche :

- Alléger les instructions de nettoyage des lignes qui étaient assez lourdes ;
- Bien séparer les consignes de nettoyage entre les équipements en contact direct avec le produit et les équipements hors contact produit ;
- Regrouper toutes les consignes de nettoyage des équipements hors contact produit de toutes les lignes de conditionnement du site sous la forme d'une seule et même instruction.

Comme pour les systèmes de remplissage démontables, il était possible de regrouper ces consignes dans un seul et même document. La tâche la plus conséquente étant encore une fois de bien identifier les spécificités de chaque ligne. Par exemple, la ligne conditionnant des doseurs possède une machine à rayons X (c'est une exception).

Après la revue du document par l'ensemble des acteurs concernés, celui-ci a été validé par les responsables concernés (figure 43).

C'est aussi cette instruction qui détaille le domaine d'application et le protocole d'utilisation du spray nettoyant / désinfectant ELUSEPT que nous avons vu précédemment.

 Pierre Fabre Dermo-Cosmétique	INSTRUCTION		
	NETTOYAGE ET DESINFECTION DES EQUIPEMENTS HORS CONTACT PRODUIT DES LIGNES DE CONDITIONNEMENT		
Référence : INST_SOU_4682	Version : 0.6	Page 1 sur 7	

Figure 43 : entête de l'instruction validée

2) Conclusion sur l'harmonisation des pratiques

Le projet présenté permet de montrer que l'intérêt primordial de cette volonté d'uniformisation des consignes est que les opérateurs de conditionnement ont beaucoup moins de documents à lire, et il est donc beaucoup plus facile pour eux d'enregistrer les consignes, peu importe la ligne de conditionnement sur laquelle ils sont amenés à évoluer. De plus, le fait de regrouper ces documents réduit considérablement le risque de créer des incohérences entre les multiples documents, et donc entre les consignes.

De plus, il est évidemment beaucoup plus facile de suivre ces documents dans le temps, et donc de les faire évoluer.

F. Validation de procédés

La validation de procédés qui va être présentée correspond à la fois à une actualisation et une harmonisation des pratiques de nettoyage. Cependant, nous la traiterons à part car la méthodologie du projet est en partie imposée par les exigences des autorités réglementaires.

1) *Harmonisation du temps de stockage propre des pompes du conditionnement*

a) Contexte et problématique

Contexte

Les pompes servant au transfert de produit de la cuve de stockage vers le système de remplissage des lignes de conditionnement sont nettoyées et désinfectées sur les NEP des laveries. Le site de Soual possède trois laveries, et chaque laverie est équipée de ce système de nettoyage des pompes.

Une fois que les pompes ont été nettoyées, elles sont stockées dans un espace approprié en attendant d'être utilisées. Ce stockage est appelé « stockage propre » et a fait l'objet d'une validation de procédé par l'Assurance Qualité. Concrètement, il correspond au temps pendant lequel on peut utiliser la pompe en sachant qu'il a été prouvé qu'il ne peut théoriquement pas subvenir de contamination microbienne du produit à conditionner par l'intermédiaire de l'utilisation de la pompe.

Ainsi, pour les laveries 01 et 02, ce temps de stockage propre est de cinq jours. Pour la laverie 03, qui est plus récente que les deux précédentes, ce temps de stockage propre est de sept jours.

Problématiques

La problématique immédiatement visible de ce temps de stockage propre est qu'il est différent entre les laveries. C'est là que réside tout le cœur du problème.

Premièrement, il est difficile pour les opérateurs de conditionnement de s'y retrouver dans toutes les dates de validité, que ce soit pour les systèmes de remplissage, pour les pompes, pour les équipements hors contact produit, etc. Il est donc encore plus délicat de ne pas commettre d'erreurs lorsque ces dates de validité sont différentes pour un seul et même équipement, ce qui est le cas des pompes. Cela contribue à créer un sentiment d'incompréhension chez les opérateurs, et il est difficile pour les nouveaux venus de se familiariser avec ces données. Ceci constitue une source importante d'erreurs.

Deuxièmement, au niveau de la rentabilité et du taux de rendement des lignes, le fait de n'avoir que cinq jours de délai sur certaines lignes au lieu de sept contribue à limiter la productivité.

Le projet d'uniformisation des trois laveries quant au temps de stockage propre s'est donc initié dans le but de répondre à ces problématiques.

b) Actions réalisées et solutions apportées

Pour pouvoir harmoniser un temps de stockage propre à sept jours sur les trois laveries, il est nécessaire de prouver que pendant la totalité des sept jours suivant le nettoyage, la pompe est exempte de contamination microbiologique. Pour prouver cela, on passe par le biais d'une validation de procédés.

Comme nous l'avons exposé dans la partie 1, la validation de procédés doit suivre des règles imposées par les exigences des Bonne Pratiques de Fabrication du Médicament.

Rédaction du Protocole de Validation

La première étape est de rédiger le protocole de validation qui servira de guide pour l'exécution des tests. Ce protocole a pour objet de :

- Déterminer avec précision les objectifs de la validation et le champ d'application. Ici il s'agit de valider un temps de stockage propre de sept jours pour les pompes nettoyées en laverie 01 et 02 ;
- Fixer les acteurs en charge de rédiger, vérifier et approuver ce protocole ;
- Déterminer les rôles et responsabilités des acteurs concernés par cette validation de nettoyage ;
- Détailler l'équipement présent, et dans le cas échéant les groupes d'équipements. Nous avons donc détaillé précisément, composant par composant, la pompe qui sert à la validation du procédé.
- Renseigner le nombre d'exécutions à réaliser. Pour cette validation de procédé, nous nous sommes basés sur trois essais consécutifs sur chacune des deux pompes.
- Décrire la méthodologie de nettoyage à appliquer, en mentionnant l'instruction ou procédure concernée ;
- Détailler la procédure de test ;
- Mentionner les critères d'acceptation retenus. Les critères sont ici qu'après sept jours de stockage propre, la pompe est visuellement propre et sèche, et est exempte de contamination microbienne ;
- Expliquer les méthodes d'échantillonnage sélectionnées. La méthode d'échantillonnage est ici représentée par du swabbing ;
- Détailler le planning prévisionnel des tâches à effectuer.

Tout protocole de validation est soumis à une vérification de la part des responsables concernés avant d'être définitivement approuvé par la responsable Qualification, Validation, Métrologie.

Plusieurs annexes sont retrouvées rattachées à ces protocoles, telles que les fiches de résultats par exemple, qui serviront pour l'enregistrement des résultats issus des tests.

Déroulement des essais de validation

Pour chacun des essais menés, les acteurs concernés ont déroulé le protocole de test. Ces acteurs, pour cette validation, sont les opérateurs de laverie (nettoyage et démontage de la pompe), le Contrôle Qualité (prélèvements et analyse des échantillons) et l'Assurance Qualité par le biais du service de Qualification / Validation (vérification du bon déroulement des essais et de la conformité des résultats).

Dans notre cas donc, après démontage de la pompe en laverie, trois critères ont été contrôlés sur nos pompes au bout des sept jours de stockage propre :

- La propreté visuelle, c'est-à-dire l'absence de traces de produits ;
- L'absence de traces d'eau (eau résiduelle du nettoyage) ;
- L'absence de contamination des pompes par un germe pathogène.

Les prélèvements microbiologiques sont effectués selon un plan de prélèvement qui est rattaché au protocole de validation. Dans notre cas, il y aura quatorze prélèvements par pompe, déterminés de manière à couvrir stratégiquement chaque partie de la pompe.

Résultats obtenus

Pour juger conforme notre validation de stockage propre, il est nécessaire que les trois critères soient conformes, pour chacun des trois essais consécutifs réalisés sur les pompes de chaque laverie.

Concernant les résultats obtenus, tout a été satisfaisant sauf l'aspect visuellement « sec » d'une pompe dans une des laveries. Cette anomalie a donc nécessité la création d'une déviation de Qualification / Validation. Le but de la création de cette déviation, qui est obligatoire, est de pouvoir investiguer sur la raison de cette anomalie afin d'y apporter une réponse.

Dans le cas présent, afin d'apporter une réponse à cette anomalie, nous avons décidé de prélever les eaux résiduelles obtenues afin de les analyser dans le but de vérifier que ces eaux résiduelles soient exemptes de traces de détergent et de contamination microbiologique.

Les résultats issus de ces analyses ont été conformes, la déviation a donc pu être clôturée et on a donc prouvé que cette anomalie n'avait pas d'impact sur la validation de notre procédé.

Rédaction du rapport final de validation

Une fois tous les essais menés et les résultats recueillis, il est nécessaire de faire une vérification globale des données obtenues afin de statuer sur leur authenticité et leur valeur dans le but de les confirmer.

La dernière étape de la validation consiste à rédiger le rapport final de validation. Ce rapport peut s'apparenter à une synthèse de la validation effectuée, avec une partie qui mentionne le statut de la conformité de cette validation.

De manière plus précise, on retrouvera dans ce rapport :

- Le contexte et l'objet de la validation ;
- Les acteurs en charge de rédiger, vérifier et approuver ce rapport ;
- Le résumé et la conformité de chaque cas de test effectué ;
- La synthèse des déviations éventuelles rencontrées et leur état (clôturées ou non) ;
- Le jugement final sur l'approbation de la conformité de la validation du procédé ;
- La date de mise en production de la nouvelle mesure qui découle de cette validation. En l'occurrence, dans notre cas, il s'agissait de donner le feu vert sur un stockage propre de sept jours des pompes sur l'ensemble du site, quelle que soit la laverie où le nettoyage de la pompe a été effectué.

2) Conclusion sur la validation de procédés

La validation d'un procédé de nettoyage permet d'actualiser ou d'harmoniser une pratique, voire même de mettre en place une nouvelle méthode de nettoyage.

Nous avons donc vu, au travers de cet exemple et conformément à ce qui a été décrit en partie 1, qu'une validation de procédé répond à un mode opératoire complexe, et ceci est dû aux exigences relatives par les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Le passage à un temps de stockage propre des pompes à sept jours sur l'ensemble du site a permis d'uniformiser les consignes et donc de limiter le risque d'erreur. De plus, cela a aussi permis d'optimiser la productivité des lignes de conditionnement car la validité du temps d'utilisation d'une partie des pompes a été augmentée.

G. Formation du personnel

La formation du personnel est un outil indispensable d'optimisation des pratiques de nettoyage. En effet, nous venons de voir de nombreux projets, avec des modifications qui sont parfois importantes, et ceci peut donc être relativement difficile à assimiler pour les acteurs du conditionnement.

Ainsi le fait d'effectuer des formations a plusieurs avantages :

- De relayer oralement le même niveau d'information à toutes les personnes présentes ;
- De vérifier en temps réel la compréhension des consignes établies ;

- D'échanger sur les nouvelles mesures et les possibilités d'évolution.

Pour illustrer cet aspect « formation », nous allons nous focaliser sur un des projets que nous avons déjà décrit : la LIST_SOU_0400.

1) La formation sur la LIST_SOU_0400 : consignes de nettoyage / désinfection à appliquer au Conditionnement en fonction des classes de produits

a) Contexte

Nous avons déjà évoqué précédemment la LIST_SOU_0400, qui détaille les consignes de nettoyage et de désinfection à appliquer au Conditionnement en fonction des classes de précaution des produits.

Ce document a en effet subi des modifications majeures et complexes, il était donc important de sensibiliser tous les acteurs intervenant sur les lignes de Conditionnement aux changements effectués.

La formation réalisée pour la mise en place de ce document nous a également permis de faire une sensibilisation sur les autres projets effectués et décrits précédemment.

b) Rédaction du support de formation

Le but premier de la rédaction a été d'obtenir un support clair, précis, interactif et qui couvre l'intégralité du sujet sur une durée d'une heure.

Plutôt que de détailler par écrit ces consignes dans le support, nous souhaitons créer des diapositives interactives représentant des exemples de cas réels pouvant être retrouvés au quotidien sur les lignes de conditionnement pour chaque classe de produit. Nous avons pris l'idée d'une frise chronologique représentant les jours de la semaine (figure 44 et 45). Sur ces diapositives, des cas de conditionnement de produits ont été représentés et le but pour les personnes assistant à la formation est de retrouver les actions à mener en fonction de chaque cas.

Pour permettre cela, toutes les diapositives de ce type ont été munies de nombreuses animations d'apparition et de disparition afin de cacher les réponses et de laisser réfléchir les collaborateurs sur chaque cas. L'intérêt majeur de cette démarche est qu'elle permet de bien faire assimiler les différentes consignes aux acteurs des lignes de conditionnement, tout en maintenant une dynamique positive basée sur la réflexion et l'échange.

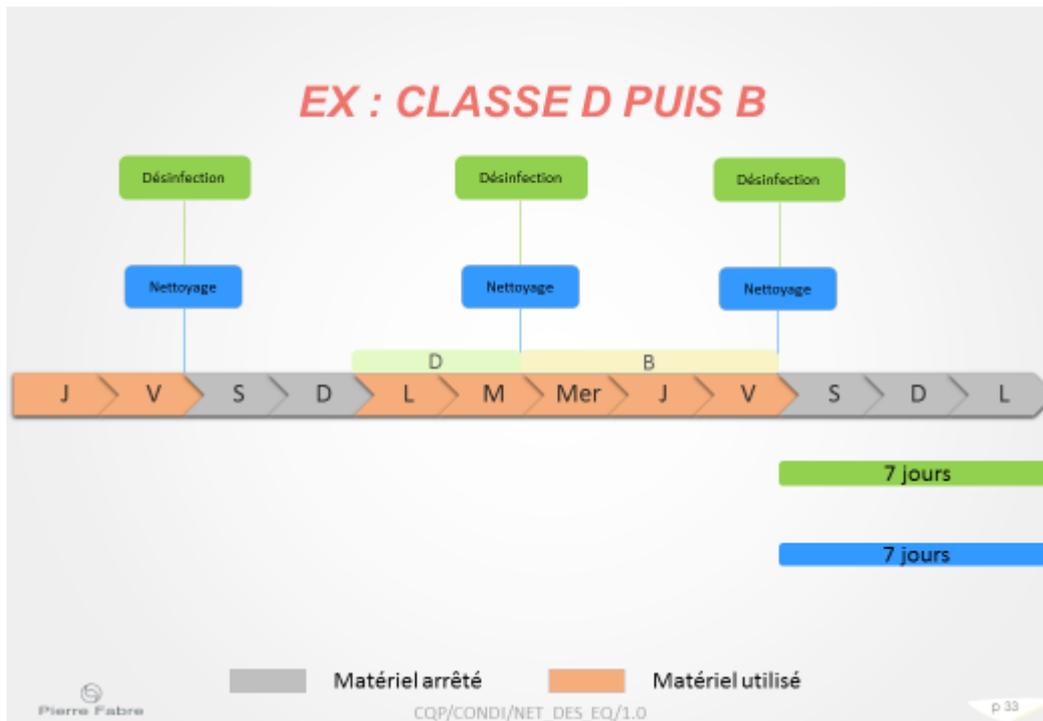


Figure 44 : Exemple de diapositive interactive

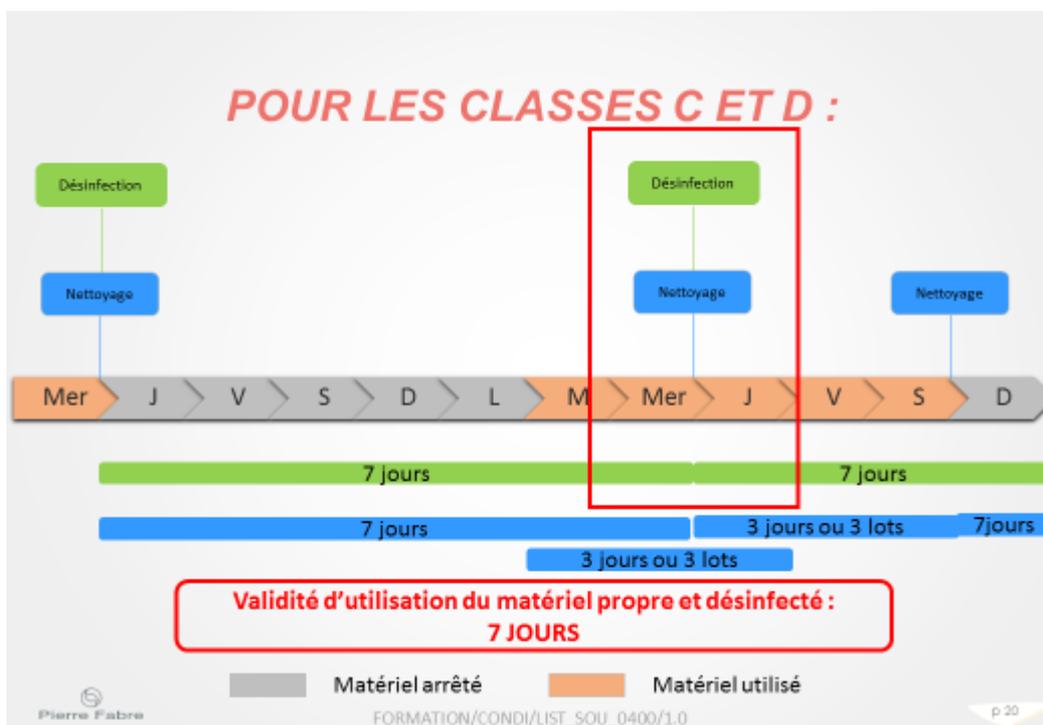


Figure 45 : Autre exemple de diapositive interactive

En parallèle de ce support, l'idée de créer une fiche récapitulative qui serait mise à disposition du personnel formé a été lancée. Il était nécessaire que cette fiche soit concise (une feuille A4 recto-verso), facile à lire et résumant l'ensemble des données présentées lors de la formation. Un document sous forme de « tryptique pliable » a été créé pour couvrir ce besoin. Il permet aux opérateurs présents sur ligne de rapidement rechercher une information en cas de doute.

c) Réalisation de la formation

Tout le personnel de conditionnement était concerné par cette formation. Ainsi, cela représentait un total d'environ 200 collaborateurs. Il était donc impensable et irréalisable d'effectuer cette formation pour les 200 personnes sur un seul créneau.

Plusieurs contraintes se dressaient devant nous.

La plupart des lignes de conditionnement tournent avec deux ou trois équipes par jour. Or il était primordial de former tout le monde. Il a donc fallu organiser des créneaux de formation le matin, l'après-midi et la nuit pour couvrir tous les besoins.

Ainsi, dix créneaux de formation ont été réalisés :

- 4 créneaux de 8h à 9h, dont un créneau de rattrapage pour les absents ;
- 4 créneaux de 13h à 14h, dont un créneau de rattrapage ;
- 2 créneaux de nuit.

Globalement, le support a permis de pouvoir faire pleinement participer les différents acteurs. Ceci nous a permis de statuer sur la compréhension des consignes qui ont été établies, mais aussi, à L'Assurance Qualité, de pouvoir recueillir de nombreuses pistes d'amélioration continue pouvant permettre une application plus simple et efficace des consignes de nettoyage et de désinfection à appliquer au Conditionnement.

2) Conclusion sur la formation

La sensibilisation du personnel sur des nouvelles mesures établies est primordiale et même valorisante pour les acteurs concernés. Ainsi l'amélioration continue des pratiques de nettoyage et de désinfection effectuée sur le site passe par la réalisation des projets que nous avons décrits, suivi par une formation permettant de figer les nouvelles méthodes et consignes établies.

Partie 3 : Méthodologie utilisée

I. Résumé des activités réalisées

Nous venons, au cours de cette thèse, de voir plusieurs missions différentes qui ont été réalisées dans une démarche unique d'amélioration continue des pratiques de nettoyage / désinfection des équipements de conditionnement d'une industrie pharmaceutique.

Afin de bien figer les différentes missions accomplies, le schéma ci-dessous résume tout ce que nous avons vu précédemment (figure 46) :

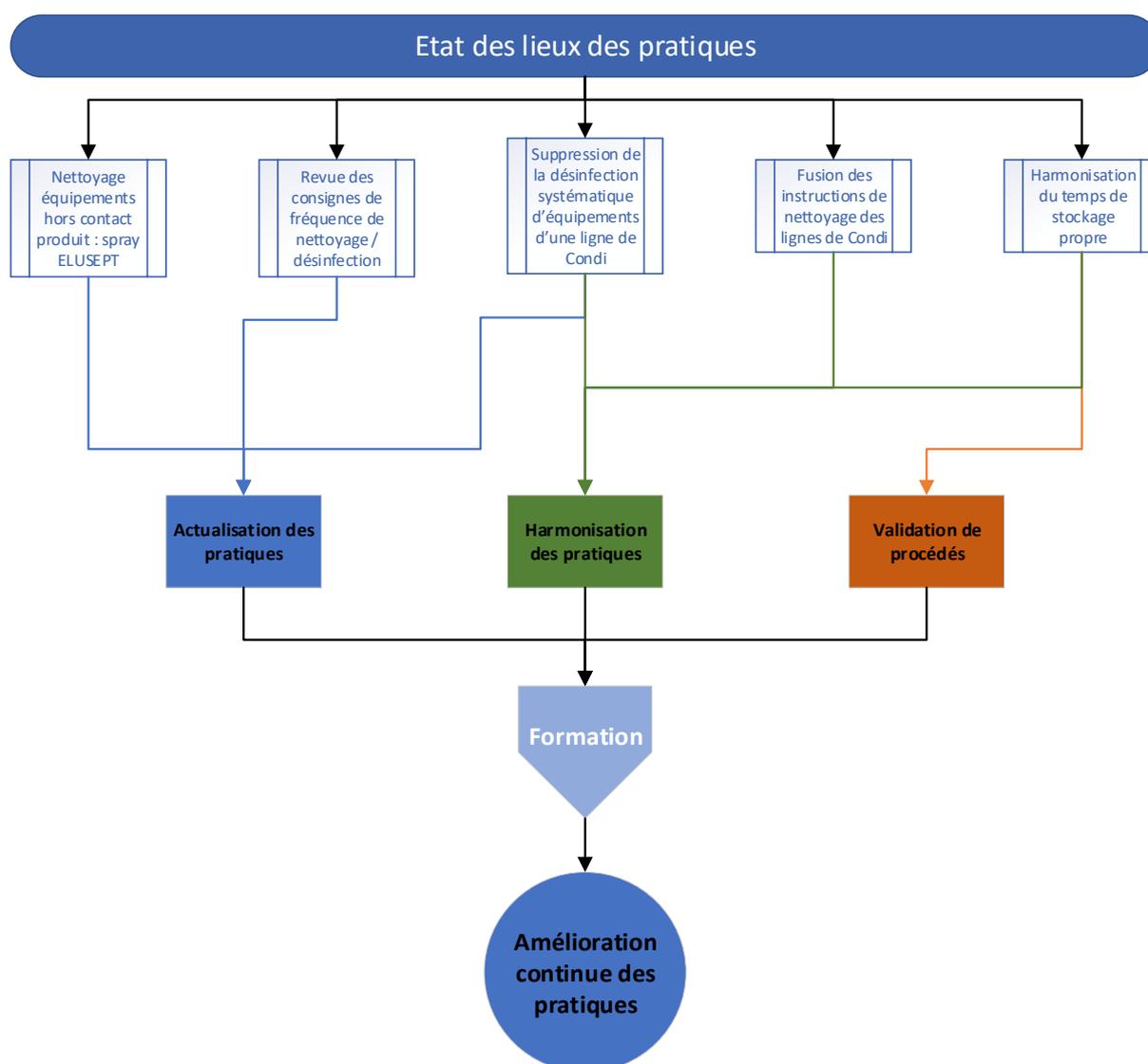


Figure 46 : Schéma résumé des missions réalisées

II. Démarche logique utilisée

Pour réaliser ces différentes missions, Il a fallu procéder méthodiquement afin d'avoir le recul et l'analyse critique nécessaire permettant la mise en place de solutions adéquates, efficaces et applicables. Ainsi, la démarche logique adoptée et suivie a été globalement la même pour toutes les missions réalisées.

Cette démarche est précisée dans le schéma fonctionnel ci-dessous (figure 47) :

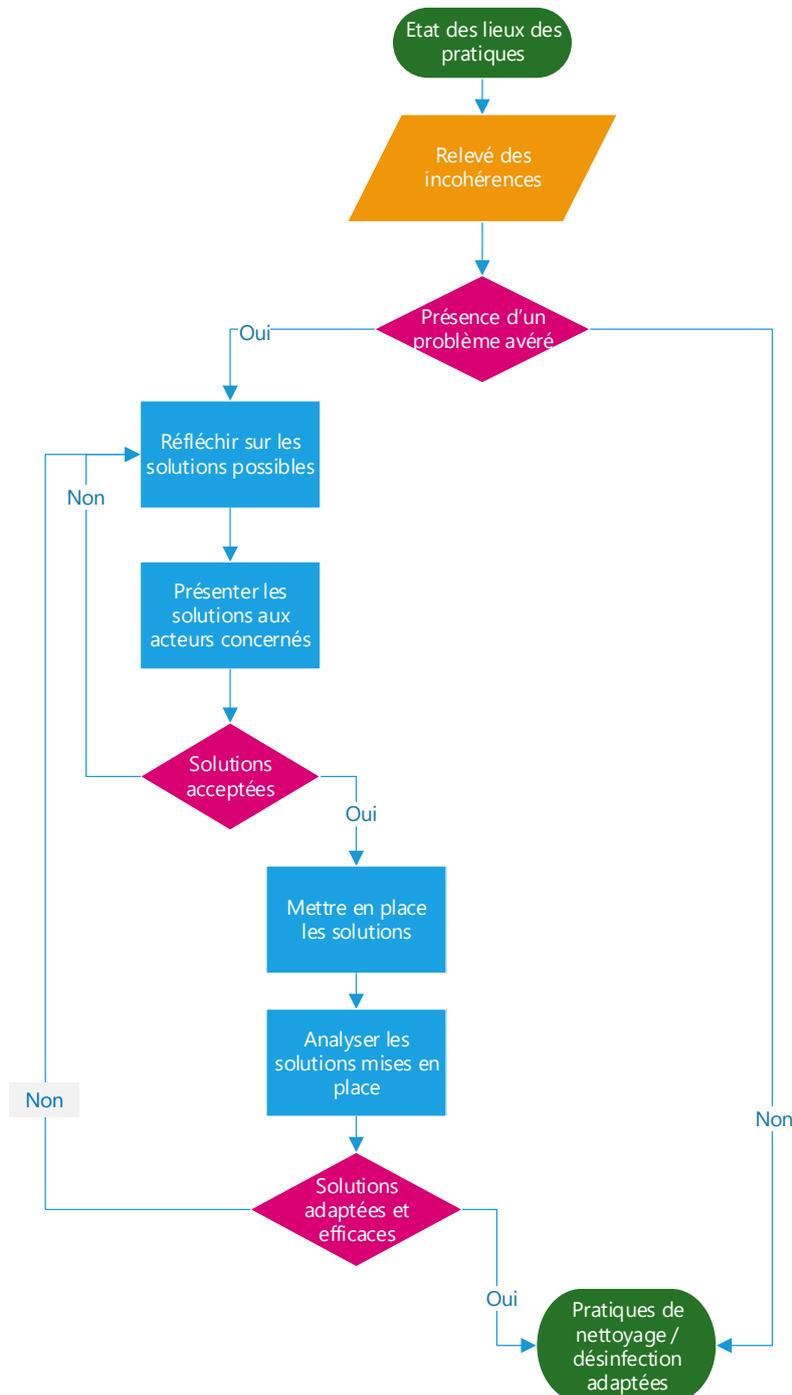


Figure 47 : Schéma fonctionnel de la méthodologie appliquée

III. Diagramme de Gantt des missions réalisées

Toutes les missions présentées dans cette thèse ont été réalisées sur une période d'un an et demi. Cette période a débuté en Octobre 2016, pour se finir fin Décembre 2017.

Le diagramme de Gantt ci-dessous permet d'illustrer plus précisément les délais nécessaires à la réalisation des différents sujets (figure 48) :

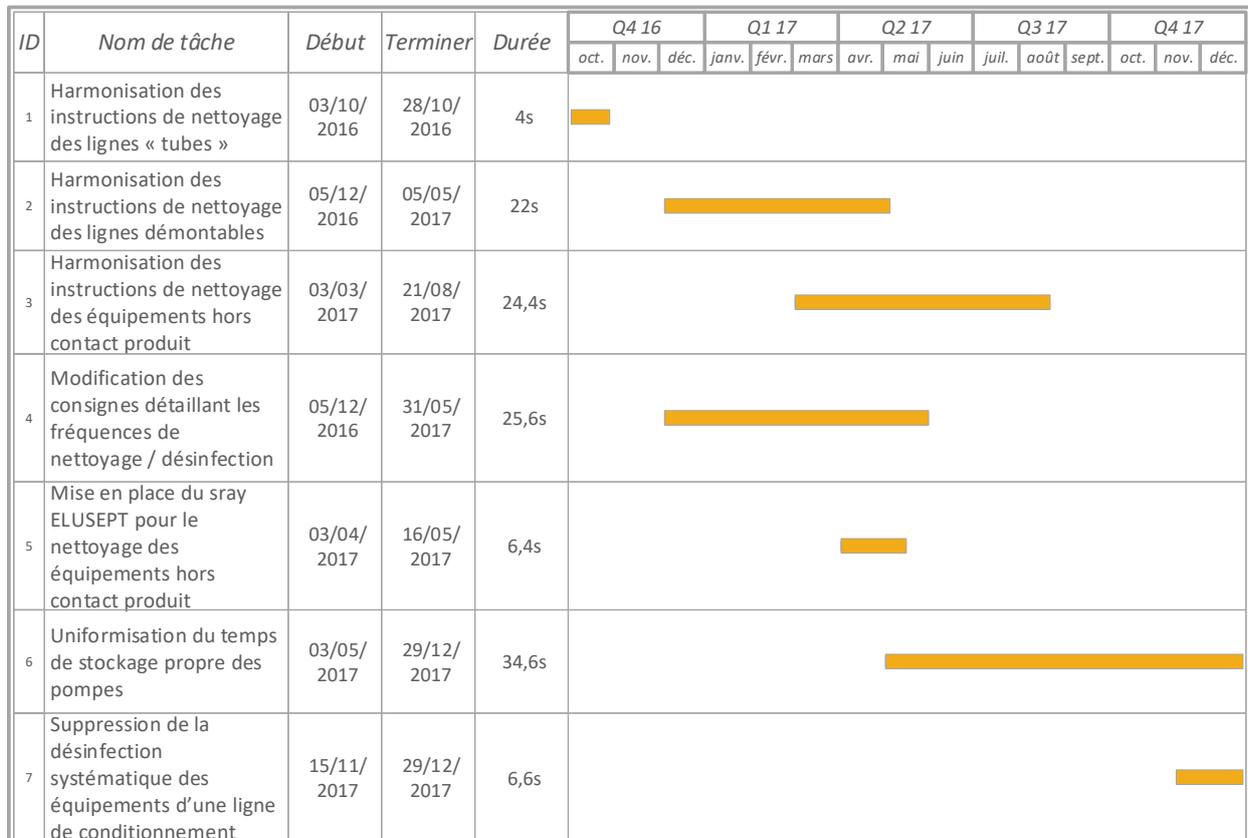


Figure 48 : Diagramme de Gantt des missions réalisées

Conclusion

Cette démarche d'amélioration continue des pratiques de nettoyage et de désinfection des équipements de conditionnement a pour but de garantir la qualité des produits et la sécurité des utilisateurs. L'enjeu est donc conséquent et il est impératif, pour les industries pharmaceutiques, de garantir des pratiques efficaces de nettoyage et désinfection des équipements et locaux. Ces opérations font donc partie à part entière du procédé de fabrication des médicaments / cosmétiques, et il s'agit de plus d'une exigence réglementaire.

L'ensemble des missions ont été effectuées dans le cadre de mon alternance à l'Ecole des Mines d'Albi Carmaux en relation avec les Laboratoires Pierre Fabre. Les résultats obtenus suite à la réalisation de ces missions ont permis d'aboutir à une actualisation et une harmonisation des pratiques. Ces nouveautés ont dû être validées sur le terrain et par les différents responsables concernés. Des formations ont permis de figer les nouvelles pratiques mises en place.

Cette expérience m'a permis de prendre conscience que ce sujet est une tâche continue qui demande un suivi régulier, une assiduité permanente, et une connaissance approfondie des référentiels réglementaires ainsi que des moyens techniques permettant de réaliser ces étapes de nettoyage et de désinfection. Les évolutions techniques et réglementaires sont d'ailleurs permanentes, ce qui contraint l'industriel pharmaceutique ou cosmétique à toujours avoir un œil sur les avancées établies.

Cette thèse, qui retrace des cas à la fois documentaires et pratiques, a pour but d'offrir un petit panorama des préoccupations d'une entreprise pharmaceutique et des solutions actuelles permettant d'y répondre.

Bibliographie

- ANSM, 2017, « Bonnes Pratiques de Fabrication ».
- Baricault, A., 2015, "Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique: cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage" . *Thèse de doctorat d'état en pharmacie*, p 1 - 88.
- Blancou, J., 1995, "Les méthodes de désinfection de l'antiquité à la fin du XVIIIe siècle". *Revue Scientifique et Technique de l'OIE 14 (1)*. p 21-39.
- Bureau pour la connaissance des marchés industriels (BCMI), 2005, "Les grands types de contaminants et les vecteurs de la contamination", *Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté*, 5e édition.
- Cafford, F., 1993, "Pour une désinfection de surface de qualité dans l'industrie pharmaceutique", *Thèse de doctorat d'état en pharmacie*, p 1 - 149.
- Cordier, G., 2012, "Habilitation au contrôle du nettoyage en production pharmaceutique", *Thèse de doctorat d'état en pharmacie*, p 1 - 100.
- Edouard, S., 2005, "Contrôle des performances de lavage en laveur-désinfecteur : sensibilité aux paramètres de lavage de trois tests de salissures et analyse comparative des tests de détection de souillures résiduelles", *Thèse de doctorat d'état en pharmacie*, p 1 - 174.
- EMA, 2014, "Good manufacturing practice (GMP) guidelines", *Annexe 15*.
- Faridah Djellal, 2002, "Le secteur du nettoyage face aux nouvelles technologies. Formation Emploi". *Revue française de sciences sociales, La documentation française/CEREPQ*, p 37 - 47.
- ISO 22716, 2017, "Cosmétiques -- Bonnes pratiques de fabrication (BPF) -- Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication", *Organisation internationale de normalisation*.
- Laban F, Bousquet-Bedu M, Albadine J, Barbu M, Bonvarlet M N, Collart M et al. 2006, "Méthodes de prélèvement et méthodes analytiques pour le contrôle et/ou la validation de nettoyage". *S.T.P Pharma Pratiques*. p 193- 217.
- Ladet, M., 2016, "Maîtrise du risque de contamination croisée sur un site pharmaceutique multiproduit injectable", *Thèse de doctorat d'état en pharmacie*, p 1-111.
- La rédaction, 2017, "Les lauréats des Trophées de l'innovation Europropre 2017", *Services*.

- Mournat, H., 2010, "Validation de nettoyage des équipements de production des formes pâteuses". *Thèse de doctorat d'état en pharmacie*. p 1 - 213.
- Petit, J.M., 2016, "Les ultrasons, la solution nettoyage écologique et économique de CIP systems", *Lavoixdunord*.
- Raynaud, M., 2011, "Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliquée aux formes solides orales". *Thèse de doctorat d'état en pharmacie*. Limoges : Université de Limoges; p 1-120.
- Salabert, S., 2008, "L'hygiène en médecine générale : état des lieux dans une commune des hauts de seine", *Thèse de doctorat d'état en médecine*. p 1 - 122.
- Sliwinski, F., 1995, "Le nettoyage, un élément majeur de l'assurance qualité : techniques et validation", *Thèse de doctorat d'état en pharmacie*, Lille.
- Vacon, Gaël Le., 2006, « Histoire de l'Hygiène ».

Resume

The manufacturing equipment cleaning and disinfection of a pharmaceutical factory ensures the quality of the finished product as well as the patient safety. These two steps, which are subject to regulatory agency controls, are integral parts of the drug manufacturing process.

The Continuous Improvement deployed on a pharmaceutical or cosmetic factory makes it possible to optimize the cleaning and disinfection practices of the manufacturing equipment. This optimization involves updating the data, harmonizing practices and validating the cleaning and disinfection processes.

The permanent control of the cleaning and disinfection practices found in a pharmaceutical or cosmetic company allows to be continuously in compliance with regulatory requirements.

NETTOYAGE ET DESINFECTION DES EQUIPEMENTS DE CONDITIONNEMENT : ENJEUX, PROBLEMATIQUES ET SOLUTIONS D'AMELIORATION CONTINUE SUR UN SITE DE FABRICATION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES.

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 26 novembre 2018

RÉSUMÉ :

Le nettoyage et la désinfection des équipements de fabrication d'un site pharmaceutique permettent de garantir la qualité du produit fini ainsi que la sécurité du patient. Ces deux étapes, qui sont soumises aux contrôles des agences réglementaires, font partie à part entière du procédé de fabrication des médicaments.

L'Amélioration Continue déployée sur un site pharmaceutique ou cosmétique permet d'optimiser les pratiques de nettoyage et de désinfection des équipements de fabrication. Cette optimisation passe par une actualisation des données, une harmonisation des pratiques ainsi que par une validation des procédés de nettoyage et désinfection.

Le contrôle permanent des pratiques de nettoyage et de désinfection retrouvées dans une entreprise pharmaceutique ou cosmétique permet de pouvoir continuellement être en conformité avec les exigences réglementaires.

TITRE ET RÉSUMÉ EN ANGLAIS : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Nettoyage - Désinfection - Amélioration continue – Industrie pharmaceutique
- Cosmétique

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des sciences pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31400 Toulouse, France.

DIRECTEUR DE THESE : Mme Sandrine JOLLY