



3SAFE

FAQ PROFESSIONNELLE

Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et animation QHSSE

Industrie pharmaceutique et chimique - Aide-mémoire opérationnel

Objet du document. Synthèse structurée des exigences et bonnes pratiques : qui fait quoi, quand, avec quelles preuves, et distinction entre obligation BPF, obligation SST, recommandation technique et mesure dépendant de l'évaluation des risques.

Usage. Support d'aide à la décision pour responsables qualité, QHSSE, production, maintenance, contrôle qualité, formateurs, pilotes de secteur et préventeurs.

Version A4 - 21 juin 2026

Document pédagogique 3SAFE - à adapter après vérification du périmètre réglementaire, du DUERP, de l'AMM/dossier produit et des textes applicables.

Sources de travail : Guide BPF ANSM fourni (édition 2019), supports de formation 3SAFE BPF/QHSSE et glossaire technique fournis ; point de veille identifié : guide BPF ANSM mis à jour en mai 2024.



Sommaire opérationnel

1. Définitions, périmètre et articulation BPF - QHSSE
2. Système qualité pharmaceutique et responsabilités
3. Documentation, traçabilité et intégrité des données
4. Personnel, formation, hygiène et tenues
5. Locaux, équipements, flux et nettoyage
6. Production, contrôle qualité, qualification et validation
7. Déviations, CAPA, réclamations, rappels et audits
8. Animation QHSSE et cas pratiques terrain
9. Synthèse opérationnelle finale
10. Références principales

Lecture rapide. Chaque question comporte une réponse synthétique, un cadre réglementaire, les acteurs concernés, la périodicité, les preuves attendues et un point de vigilance 3SAFE.

Introduction synthétique

Cette FAQ couvre les principes BPF et leur animation QHSSE dans un contexte industriel pharmaceutique ou chimique. Elle traite le système qualité, les responsabilités, la documentation, la formation, l'hygiène, les locaux, les équipements, la production, le contrôle qualité, la validation, la gestion des écarts et l'animation terrain. Elle ne remplace ni la lecture du guide BPF applicable, ni l'analyse de l'activité réelle, ni le DUERP, ni les dossiers réglementaires produits. Toute obligation doit être confirmée selon le statut de l'établissement, le type de produit, le procédé, les substances manipulées, les risques professionnels et les exigences contractuelles ou réglementaires en vigueur.

Tableau rapide des obligations principales

Situation	Obligatoire ?	Qui pilote ?	Qui réalise ?	Quand / périodicité	Références principales
Système qualité pharmaceutique documenté	Oui si BPF	Direction / AQ	Tous processus	Continu ; revue périodique	BPF chap. 1 ; ICH Q10
Personnel qualifié et formé	Oui	Direction / managers	Formateurs habilités, AQ, QHSSE	Embauche, poste, changement, recyclage	BPF chap. 2 ; C. trav. L.4141
Documentation et dossiers de lot	Oui	AQ	Production, CQ, maintenance	A chaque opération et chaque lot	BPF chap. 4
Locaux, matériels, nettoyage	Oui	Production / maintenance / AQ	Utilisateurs, maintenance, nettoyage	Mise en service ; maintenance ; audits	BPF chap. 3, 5
Contrôle qualité indépendant	Oui	CQ / AQ	Laboratoire qualifié	Réception, fabrication, libération, stabilité	BPF chap. 6
Qualification et validation	Oui si impact qualité	AQ / validation	Validation, production, CQ, maintenance	Avant routine ; après changement ; revue	BPF ann. 15 ; ann. 11
Gestion du risque qualité	Oui dans SQP	AQ	Equipe pluridisciplinaire	Avant décision critique ; changement ; déviation	BPF chap. 1 ; ICH Q9
Déviations, CAPA, rappels	Oui	AQ / PQ	Métiers concernés	Sans délai ; tendance périodique	BPF chap. 8
Auto-inspections	Oui	AQ	Auditeurs compétents indépendants	Planning régulier selon risque	BPF chap. 9
Activités externalisées	Oui si externalisées	Donneur d'ordre / AQ	Sous-traitant qualifié	Avant contrat ; suivi périodique	BPF chap. 7
EPI, DUERP, prévention SST	Oui selon risque	Employeur / QHSSE	Salariés, encadrement, prestataires	Evaluation initiale ; changement ; continu	C. trav. L.4121 ; R.4321 ; R.4323



1. Définitions, périmètre et articulation BPF - QHSSE

Question n°1 - Que recouvrent les BPF et à qui s'appliquent-elles ?

Réponse synthétique : Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont le référentiel qui encadre la fabrication, le contrôle, la libération, le stockage et la traçabilité des médicaments et, pour la Partie II, des substances actives utilisées comme matières premières. Elles visent à garantir que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon la qualité requise pour leur usage.

- Elles sont opposables aux activités pharmaceutiques relevant de l'autorisation de fabrication ou du statut applicable.
- Elles peuvent inspirer une démarche QHSSE dans des ateliers chimiques ou de formation, mais il faut distinguer ce qui est réglementairement applicable de ce qui est une bonne pratique.
- Le périmètre exact dépend du produit, du statut du site, de l'AMM ou du dossier technique et des opérations réalisées.

Cadre réglementaire	Guide BPF ANSM, Introduction, Partie I, Partie II ; Code de la santé publique L.5121-5, L.5138-3 ; directives européennes mentionnées dans le guide.
Qui est concerné ?	Fabricants de médicaments, fabricants ou distributeurs de substances actives, exploitants, titulaires d'AMM, responsables AQ/CQ, production, maintenance et personnel intervenant sur les opérations BPF.
Qui réalise ?	Direction, pharmacien responsable ou personne qualifiée selon le cas, assurance qualité, contrôle qualité, responsables de production et fonctions support.
Quand agir ?	Dès la conception de l'activité, avant la mise en production, pendant toute la fabrication, puis lors de la libération, du stockage, de la distribution et des changements.
Périodicité	Pas de périodicité unique ; application continue, avec revues périodiques du système qualité, mises à jour documentaires et audits selon le risque.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire pour les activités soumises aux BPF ; recommandé comme référentiel d'excellence pour la structuration QHSSE hors périmètre pharmaceutique réglementé.
Traçabilité attendue	Autorisation et périmètre réglementaire, manuel qualité ou documentation équivalente, organigramme, procédures, dossiers de lot, revues qualité, rapports d'audit.

Point de vigilance 3SAFE. Ne pas présenter une exigence BPF comme automatiquement applicable à toute activité chimique. Il faut d'abord qualifier le statut réglementaire du site, du produit et de l'opération.

Question n°2 - Quelle différence entre BPF, GMP, ANSM, ICH et QHSSE ?

Réponse synthétique : GMP est l'expression internationale des bonnes pratiques de fabrication ; BPF en est la traduction française dans le référentiel ANSM. L'ICH publie des lignes directrices harmonisées comme ICH Q9 sur la gestion du risque qualité et ICH Q10 sur le système qualité pharmaceutique. La QHSSE couvre un champ plus large : qualité, hygiène, sécurité, santé et environnement.

- Les BPF visent d'abord la qualité et la sécurité du médicament ou de la substance active.
- La QHSSE intègre aussi la prévention des accidents, la santé des travailleurs, l'hygiène terrain et l'impact environnemental.
- Les normes ISO 9001, ISO 45001 ou ISO 14001 peuvent structurer le management, mais ne remplacent pas les BPF lorsqu'elles sont applicables.

Cadre réglementaire	Guide BPF ANSM, Introduction et Partie III ; ICH Q9, ICH Q10 ; Code du travail L.4121-1 pour la prévention SST ; normes ISO volontaires sauf exigence contractuelle ou réglementaire spécifique.
Qui est concerné ?	Direction, responsable qualité, responsable QHSSE, AQ/CQ, encadrement de production, maintenance, formateurs et intervenants de prévention.
Qui réalise ?	Direction et responsables de système ; appui possible de consultants, IPRP, auditeurs, formateurs ou experts réglementaires.
Quand agir ?	Lors de la définition du système de management, des formations, des audits, de l'intégration de nouveaux procédés ou de la préparation d'une inspection.
Périodicité	Revue au minimum lors des changements de référentiel, audits, inspections, modifications d'activité ou mise à jour des objectifs qualité et sécurité.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire pour les exigences BPF et SST applicables ; recommandé pour les standards volontaires et outils d'animation QHSSE.
Traçabilité attendue	Cartographie des référentiels, matrice d'applicabilité, plan de formation, supports de sensibilisation, preuves d'audit et plans d'action.

Point de vigilance 3SAFE. Une norme ISO ou une recommandation technique ne doit pas être confondue avec une obligation BPF ou Code du travail. La FAQ doit toujours préciser le statut du texte.

Question n°3 - Comment est structuré le guide BPF et pourquoi cette structure est-elle utile ?

Réponse synthétique : Le guide BPF distingue les exigences fondamentales applicables aux médicaments, les exigences applicables aux substances actives, des documents d'orientation comme ICH Q9 et Q10, et des annexes spécialisées. Cette structure aide à identifier rapidement le niveau d'exigence applicable à une activité donnée.

- Partie I : médicaments à usage humain et principes fondamentaux.
- Partie II : substances actives utilisées comme matières premières.
- Partie III : documents de référence dont ICH Q9 et ICH Q10.
- Annexes : domaines spécifiques, par exemple stérile, systèmes informatisés, qualification et validation.



Cadre réglementaire	Guide BPF ANSM, table des matières ; Partie I ; Partie II ; Partie III ; Annexes 1, 11, 15, 16 et 19 selon le sujet.
Qui est concerné ?	AQ, CQ, production, validation, affaires réglementaires, responsables de site, formateurs et auditeurs.
Qui réalise ?	Assurance qualité avec les responsables métiers ; validation par la direction qualité ou la personne compétente selon l'organisation.
Quand agir ?	Au cadrage d'un processus, lors de l'analyse d'écart, de la rédaction de procédures, d'un changement ou d'une préparation d'inspection.
Périodicité	A chaque mise à jour du guide ou modification d'activité ; à intégrer dans la veille réglementaire.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire pour les activités visées ; conditionnel pour les annexes, selon le produit et le procédé.
Traçabilité attendue	Matrice de correspondance exigences/processus, registre de veille, analyses d'écart, plan de remédiation, versions applicables des référentiels.

Point de vigilance 3SAFE. Une annexe ne s'applique pas parce qu'elle existe, mais parce que l'activité entre dans son champ : stérile, biologique, gaz médicinal, système informatisé, validation, etc.

Question n°4 - Comment articuler BPF et DUERP dans une démarche terrain ?

Réponse synthétique : Les BPF se concentrent sur la qualité du médicament et la maîtrise des opérations ; le DUERP formalise l'évaluation des risques professionnels pour les travailleurs. Dans un secteur pharmaceutique ou chimique, les deux approches doivent dialoguer : une mesure destinée à protéger le produit peut aussi protéger l'opérateur, et inversement.

- Exemple : une tenue adaptée limite la contamination du produit et protège contre des projections ou agents dangereux.
- Un captage, un confinement ou un nettoyage validé doivent être cohérents avec les risques qualité et les risques sécurité.
- Les arbitrages doivent rester documentés et proportionnés au risque.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitres 1, 2, 3, 5 ; Code du travail L.4121-1 à L.4121-5 et R.4121-1 à R.4121-4 ; principes QHSSE.
Qui est concerné ?	Employeur, responsable QHSSE, AQ, production, maintenance, salariés, CSE lorsqu'il existe, service de prévention et de santé au travail.
Qui réalise ?	Employeur avec l'appui des responsables opérationnels, AQ, QHSSE, SPST et personnes compétentes.
Quand agir ?	Avant mise en place d'une activité, lors de changement de produit, procédé, local, machine, organisation ou incident.
Périodicité	DUERP : mise à jour selon les règles du Code du travail et lors des changements significatifs ; BPF : suivi continu et revues périodiques.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire pour le DUERP et les mesures de prévention ; obligatoire pour les exigences BPF lorsque le site est soumis au référentiel.
Traçabilité attendue	DUERP, plan d'actions, analyses de risques qualité, analyses de risques sécurité, procédures, preuves de formation, audits terrain.

Point de vigilance 3SAFE. Ne jamais opposer qualité produit et sécurité opérateur. Une consigne efficace doit préciser le pourquoi, le risque évité et la preuve attendue.



2. Système qualité pharmaceutique et responsabilités

Question n°5 - Qu'est-ce qu'un système qualité pharmaceutique efficace ?

Réponse synthétique : Un système qualité pharmaceutique est l'ensemble organisé des responsabilités, procédures, ressources, enregistrements, contrôles, revues et actions d'amélioration qui garantit que les médicaments sont de la qualité requise. Il intègre les BPF, la gestion du risque qualité et l'amélioration continue.

- Il doit être documenté, surveillé et doté de ressources suffisantes.
- Il implique la direction et le personnel de tous les départements.
- Il doit couvrir la fabrication, le contrôle, les déviations, les changements, la libération, les activités externalisées et les revues qualité.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 1, principe, points 1.1 à 1.13 ; ICH Q10 en Partie III.
Qui est concerné ?	Direction, pharmacien responsable ou personne qualifiée, assurance qualité, production, contrôle qualité, maintenance, logistique, fournisseurs et sous-traitants.
Qui réalise ?	Direction et responsables de processus ; AQ coordonne et surveille ; chaque service applique dans son périmètre.
Quand agir ?	Dès la création du site ou de l'activité ; en continu ; lors de toute modification du système, produit ou procédé.
Périodicité	Revue périodique du système et des produits ; fréquence définie par le système qualité et les risques.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire pour un fabricant soumis aux BPF.
Traçabilité attendue	Manuel qualité ou équivalent, cartographie des processus, procédures, indicateurs, revues de direction, revues qualité produit, plans CAPA.

Point de vigilance 3SAFE. Un système qualité n'est pas une collection de procédures. Il doit démontrer son efficacité par les résultats, les tendances, les décisions et les actions clôturées.

Question n°6 - Qui porte la responsabilité finale de la qualité ?

Réponse synthétique : La qualité engage la direction et requiert la participation de l'ensemble du personnel. La personne qualifiée ou le pharmacien habilité certifie les lots dans le périmètre applicable, mais elle ne remplace pas la responsabilité opérationnelle de la production, du contrôle qualité et de la direction.

- Les responsabilités doivent être claires, écrites et sans chevauchement inexpliqué.
- Les responsables production et contrôle qualité doivent être indépendants l'un de l'autre.
- Les postes clés doivent disposer de l'autorité et des ressources nécessaires.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 1 ; chapitre 2 points 2.1 à 2.9 ; annexe 16 pour la personne qualifiée et la libération des lots.
Qui est concerné ?	Direction, pharmacien responsable, personnes qualifiées, responsables production, CQ, AQ, maintenance, logistique.
Qui réalise ?	Direction nomme les postes clés ; AQ formalise les responsabilités ; les managers appliquent et vérifient.
Quand agir ?	A la création de l'organisation, lors de nomination, changement d'organigramme, délégation ou externalisation.
Périodicité	Revue à chaque changement organisationnel et lors des auto-inspections ou revues de direction.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire pour les établissements soumis aux BPF.
Traçabilité attendue	Organigramme, fiches de fonction, délégations, habilitations, matrices de responsabilités, listes de signatures.

Point de vigilance 3SAFE. Une responsabilité qualité non écrite ou partagée sans clarification crée un risque d'angle mort en inspection et lors de la libération des lots.

Question n°7 - Comment appliquer la gestion du risque qualité ICH Q9 ?

Réponse synthétique : La gestion du risque qualité est un processus systématique d'identification, d'analyse, de maîtrise, de communication et de revue des risques pouvant affecter la qualité. Elle doit reposer sur les connaissances scientifiques, l'expérience du procédé et la protection du patient, avec un niveau de formalisation proportionné au risque.

- Questions utiles : qu'est-ce qui peut mal tourner, quelle probabilité, quelle gravité, quelle détectabilité ?
- Outils possibles : APR, AMDEC, HACCP, HAZOP, Ishikawa, 5 pourquoi.
- Le résultat attendu est une décision documentée : accepter, réduire, surveiller ou réévaluer le risque.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 1 points 1.12-1.13 ; ICH Q9 en Partie III.
Qui est concerné ?	AQ, production, CQ, maintenance, validation, ingénierie, affaires réglementaires, QHSSE et direction.
Qui réalise ?	Equipe pluridisciplinaire compétente ; AQ assure la méthode et l'approbation selon les procédures.
Quand agir ?	Au développement, transfert, validation, changement, déviation, CAPA, réclamation, externalisation, nettoyage, contamination croisée ou choix de contrôles.
Périodicité	Pas de périodicité unique ; à déclencher selon le risque et à revoir lors d'un événement, changement ou nouvelle donnée.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire comme composante du système qualité BPF ; niveau de détail proportionné au risque.
Traçabilité attendue	Rapports d'analyse de risque, cotations, hypothèses, participants, décisions, actions, revue d'efficacité.

Point de vigilance 3SAFE. Une analyse de risque ne doit pas servir à justifier après coup une décision déjà prise. Elle doit éclairer la décision avant l'action.



Question n°8 - Quelle place donner à la revue qualité produit et à la revue de direction ?

Réponse synthétique : La revue qualité produit vérifie la régularité des procédés, la pertinence des spécifications, les tendances et les actions nécessaires. La revue de direction évalue la performance du système qualité, les ressources et l'amélioration continue. Les deux revues sont complémentaires.

- La revue qualité produit est généralement annuelle selon le guide BPF.
- La revue de direction examine les indicateurs, audits, inspections, réclamations, déviations, CAPA, changements et sous-traitance.
- Les conclusions doivent aboutir à des décisions suivies.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 1 points 1.6 et 1.10-1.11 ; ICH Q10 Partie III ; Partie II point 2.6 pour les substances actives.
Qui est concerné ?	Direction, AQ, CQ, production, validation, maintenance, supply chain, titulaires d'AMM ou exploitants selon le cas.
Qui réalise ?	AQ prépare et coordonne ; les services fournissent les données ; la direction arbitre les ressources et priorités.
Quand agir ?	Après collecte des données qualité, au minimum selon le planning défini ; après signaux qualité majeurs si besoin.
Périodicité	Normalement annuelle pour les revues qualité produit, sauf justification par familles de produits ou stratégie documentée.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire pour les produits et activités concernés par les BPF.
Traçabilité attendue	Rapport de revue, données sources, tendances, décisions, plan d'actions, responsables, délais et preuve de clôture.

Point de vigilance 3SAFE. Une revue sans décision, sans responsable et sans échéance est peu défendable. Le document doit prouver que le système apprend et s'améliore.



3. Documentation, traçabilité et intégrité des données

Question n°9 - Quels documents BPF sont indispensables ?

Réponse synthétique : La documentation BPF comprend les instructions et les enregistrements. Les instructions décrivent ce qui doit être fait : spécifications, procédures, protocoles, formules et instructions de fabrication. Les enregistrements prouvent ce qui a été fait : dossiers de lot, résultats, rapports, certificats, déviations et données brutes.

- Chaque document doit être maîtrisé, approuvé, daté, disponible et à jour.
- Les procédures doivent être claires, directes et adaptées aux installations.
- Les enregistrements doivent être réalisés au moment de l'action.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 4 points 4.1 à 4.12 ; Partie II chapitre 6 pour substances actives.
Qui est concerné ?	Tous les services impactant la qualité : production, CQ, AQ, maintenance, logistique, validation, nettoyage, informatique.
Qui réalise ?	Rédacteurs métiers, relecture AQ, approbation par personnes autorisées ; utilisateurs formés appliquent et enregistrent.
Quand agir ?	Avant l'exécution de l'activité pour les instructions ; pendant ou immédiatement après l'action pour les enregistrements.
Périodicité	Révision régulière selon la procédure documentaire ; mise à jour à chaque changement pertinent.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire.
Traçabilité attendue	Index documentaire, historiques de versions, signatures, preuves de formation, dossiers de lot, cahiers de route, rapports.

Point de vigilance 3SAFE. Un document obsolète disponible au poste peut être utilisé par erreur. Le retrait des versions périmées est un point critique.

Question n°10 - Que doit contenir un dossier de lot exploitable ?

Réponse synthétique : Le dossier de lot doit permettre de reconstituer l'historique complet de fabrication et de conditionnement : matières, quantités, équipements, étapes critiques, dates, opérateurs, contrôles en cours, rendements, écarts, autorisations et approbation par la personne responsable.

- Il doit être basé sur les instructions approuvées.
- Tout écart doit être documenté, évalué et autorisé selon la procédure.
- Les données doivent être suffisamment complètes pour soutenir la certification et la libération.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 4 points 4.20-4.21 ; chapitre 5 ; chapitre 6 ; Annexe 16 selon libération.
Qui est concerné ?	Production, conditionnement, CQ, AQ, personne qualifiée, exploitant ou titulaire d'AMM selon organisation.
Qui réalise ?	Opérateurs et encadrement renseigné ; production vérifiée ; CQ et AQ examinent ; personne qualifiée s'appuie sur le dossier pour la décision.
Quand agir ?	Pendant la fabrication et le conditionnement ; revue avant libération ou distribution.
Périodicité	A chaque lot ou partie de lot.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire.
Traçabilité attendue	Dossier de fabrication, dossier de conditionnement, résultats CQ, déviations, CAPA, certificats, bilan comparatif, échantillons imprimés si applicable.

Point de vigilance 3SAFE. Un dossier complété en différé fragilise l'intégrité des données. Les corrections doivent laisser lisible l'information initiale, être datées, signées et justifiées.

Question n°11 - Quels principes d'intégrité des données appliquer ?

Réponse synthétique : Les données doivent être attribuables, lisibles, contemporaines, originales ou copie fidèle, exactes et complètes. Ces principes sont souvent résumés par ALCOA ou ALCOA+. Ils s'appliquent aux données papier, électroniques et hybrides.

- Les systèmes électroniques doivent être validés et sécurisés.
- Les accès, modifications et suppressions doivent être contrôlés.
- Les données brutes liées à une décision qualité doivent être conservées et retrouvables.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 4 ; chapitre 6 ; Annexe 11 pour systèmes informatisés ; Partie II points 5.40 à 5.49 et 6.10 à 6.18.
Qui est concerné ?	Tous les utilisateurs produisant, vérifiant ou approuvant des données BPF.
Qui réalise ?	Utilisateurs, responsables métiers, AQ, administrateurs systèmes, validation informatique.
Quand agir ?	A chaque saisie, correction, transfert, revue, sauvegarde ou archivage de donnée.
Périodicité	Application continue ; audits périodiques et revues de droits selon la criticité.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire.
Traçabilité attendue	Pistes d'audit, cahiers, enregistrements bruts, signatures, revues de données, sauvegardes, validation informatique, matrices d'accès.



Point de vigilance 3SAFE. La fraude documentaire, la réécriture a posteriori ou les comptes utilisateurs partagés sont des signaux critiques en inspection.

Question n°12 - Comment assurer la traçabilité des matières, produits et équipements ?

Réponse synthétique : La traçabilité doit permettre de remonter d'un produit fini aux matières premières, articles de conditionnement, équipements, opérateurs, contrôles et conditions de stockage. Elle doit aussi permettre d'identifier rapidement les lots potentiellement impactés en cas de défaut.

- Chaque matière et lot doivent être identifiés avec un statut clair : quarantaine, accepté, refusé, retourné ou rappelé.
- Les équipements critiques doivent disposer d'un historique d'utilisation, de nettoyage, d'entretien, d'étalonnage et de réparation.
- La chaîne d'approvisionnement des substances actives doit être connue et surveillée.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitres 4, 5 et 6 ; chapitre 5 points 5.27 à 5.39 ; Partie II chapitres 6, 7, 10 et 17.
Qui est concerné ?	Production, magasins, CQ, AQ, achats, supply chain, maintenance, fournisseurs et distributeurs.
Qui réalise ?	Magasin et production enregistrent ; CQ libère ou refuse ; AQ supervise ; achats et qualité fournisseurs qualifient les fournisseurs.
Quand agir ?	A la réception, échantillonnage, libération, utilisation, stockage, distribution, retour ou rappel.
Périodicité	A chaque mouvement ou changement de statut ; revue périodique des fournisseurs et de la chaîne selon le risque.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire.
Traçabilité attendue	Numéros de lot, bons de réception, certificats d'analyse, dossiers de lot, registres d'équipement, logs de nettoyage, dossiers fournisseurs.

Point de vigilance 3SAFE. Un produit bien conforme analytiquement peut rester non libérable si sa traçabilité est incomplète ou incohérente.

Question n°13 - Comment maîtriser les changements ou Change Control ?

Réponse synthétique : Tout changement pouvant affecter la qualité doit être évalué avant mise en œuvre : matière, fournisseur, procédé, équipement, local, méthode analytique, logiciel, spécification, condition de stockage ou organisation. L'impact sur le statut validé, le dossier réglementaire, la formation et les risques doit être documenté.

- Le changement doit être approuvé avant exécution, sauf situation d'urgence encadrée.
- Après mise en œuvre, une vérification d'efficacité ou d'absence d'impact indésirable doit être réalisée.
- Les documents liés doivent être mis à jour.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 1 point 1.4 (xii-xiii) ; chapitre 4 ; Annexe 15 ; Partie II chapitre 13.
Qui est concerné ?	AQ, production, CQ, validation, maintenance, IT, achats, affaires réglementaires, fournisseurs.
Qui réalise ?	Demandeur métier ; évaluation pluridisciplinaire ; approbation AQ et responsables autorisés.
Quand agir ?	Avant tout changement planifié ; immédiatement après un changement non planifié pour évaluation et régularisation.
Périodicité	A chaque changement ; revue périodique des tendances change control recommandée.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire pour les changements impactant la qualité.
Traçabilité attendue	Fiche de changement, analyse d'impact, analyse de risque, approbations, plan d'actions, formation, validation/requalification, clôture.

Point de vigilance 3SAFE. Un changement mineur techniquement peut être majeur réglementairement ou qualité. Ne jamais classer sans analyse documentée.



4. Personnel, formation, hygiène et tenues

Question n°14 - Quelles exigences appliquer à la formation du personnel ?

Réponse synthétique : Le personnel doit être qualifié, formé et en nombre suffisant pour les tâches qui lui sont confiées. La formation doit couvrir la théorie et la pratique du système qualité, les BPF, les procédures, l'hygiène, la sécurité et les risques spécifiques aux zones ou produits manipulés.

- Les nouveaux arrivants doivent être formés avant d'exercer seuls une tâche critique.
- La formation continue doit être assurée et son efficacité évaluée.
- Les visiteurs et personnes non formées doivent être informés et encadrés.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 2 points 2.1 et 2.10 à 2.14 ; Code du travail L.4141-2 et suivants pour la formation sécurité.
Qui est concerné ?	Tous les personnels accédant aux zones de production, stockage, laboratoire, maintenance et nettoyage ; intérimaires, prestataires et visiteurs selon accès.
Qui réalise ?	Encadrement, formateurs habilités, AQ, QHSSE, responsables métiers ; employeur pour la formation sécurité.
Quand agir ?	A l'embauche, avant prise de poste, avant accès en zone, avant nouvelle tâche, après changement, déviation ou CAPA liée à la formation.
Périodicité	Continue ; fréquence définie par criticité, procédure, résultats d'audit et événements. Pas de périodicité réglementaire unique pour tous les thèmes BPF.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire.
Traçabilité attendue	Plan de formation, feuilles de présence, évaluations, habilitations, matrices de compétences, preuves de recyclage.

Point de vigilance 3SAFE. Former n'est pas seulement faire signer une présence. L'efficacité pratique doit être vérifiée sur le terrain.

Question n°15 - Quelles règles d'hygiène et de comportement en zones BPF ?

Réponse synthétique : Les règles d'hygiène visent à protéger le produit, le personnel et l'environnement de travail. Elles couvrent l'état de santé, le lavage des mains, l'habillage, l'interdiction de manger, boire, fumer ou stocker des objets personnels dans les zones de production et de stockage.

- Une personne malade ou présentant une plaie non protégée ne doit pas être affectée à des activités pouvant compromettre la qualité.
- Le contact direct avec les produits non protégés doit être évité.
- Les programmes d'hygiène doivent être écrits, compris et appliqués.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 2 points 2.15 à 2.22 ; Code du travail R.4228-1 et suivants selon locaux sociaux et hygiène.
Qui est concerné ?	Personnel de production, CQ, maintenance, nettoyage, visiteurs, prestataires et encadrement.
Qui réalise ?	Employeur et responsables de zone définissent ; salariés appliquent ; AQ/QHSSE contrôlent ; SPST intervient pour aspects santé au travail.
Quand agir ?	Avant et pendant l'accès en zone, à chaque reprise, après pause, changement de tâche ou événement contaminant.
Périodicité	Application continue ; rappels selon dérives, audits, déviations ou changement de règles.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire dans les zones concernées.
Traçabilité attendue	Procédures d'hygiène, consignes d'habillage, checklists d'entrée, preuves de formation, rapports d'audit, déviations.

Point de vigilance 3SAFE. Une règle d'hygiène non comprise est rarement durable. Expliquer le lien avec le risque de contamination améliore l'adhésion.

Question n°16 - Les EPI et les tenues BPF ont-ils une double fonction ?

Réponse synthétique : Oui. Les équipements et tenues peuvent protéger l'opérateur contre les risques chimiques, physiques ou biologiques, mais aussi protéger le produit contre la contamination humaine. Le choix doit être adapté au risque et ne pas créer un risque qualité ou sécurité nouveau.

- Des gants poudrés, tissus pelucheux ou tenues inadaptées peuvent générer des particules.
- Une tenue chimique contaminée ne doit pas entrer en zone propre sans procédure de retrait.
- Les EPI complètent les protections collectives et ne les remplacent pas.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 2 ; Code du travail L.4121-1, R.4321-4 et R.4323-95 ; DUERP et évaluation du risque chimique le cas échéant.
Qui est concerné ?	Employeur, QHSSE, AQ, production, maintenance, nettoyage, salariés et prestataires.
Qui réalise ?	Employeur choisit, fournit, entretient et forme ; salariés portent correctement ; encadrement et QHSSE vérifient.
Quand agir ?	Avant l'activité exposante ou l'accès en zone ; à chaque changement de zone, de produit ou de risque.
Périodicité	Renouvellement selon notice fabricant, état de l'EPI, durée d'usage, contamination et résultats de l'évaluation des risques.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire lorsque le risque le justifie et pour les tenues imposées par les procédures BPF.
Traçabilité attendue	DUERP, analyse de poste, procédure d'habillage, fiches EPI, attestations de remise, preuves de formation, contrôles terrain.



Point de vigilance 3SAFE. Un EPI inadapté peut protéger l'opérateur mais contaminer le produit, ou inversement. Le choix doit être validé conjointement par QHSSE et AQ.

Question n°17 - Quelles règles appliquer en zone à atmosphère contrôlée ou ZAC ?

Réponse synthétique : Une ZAC est un environnement maîtrisé en particules, contamination microbiologique, pression, température, humidité et flux. Les exigences dépendent de la classe de propreté, du produit, de l'étape de fabrication et du niveau de criticité, notamment en production stérile.

- Les classes A/B/C/D sont associées à des niveaux de propreté et d'activités différents.
- L'habillage doit être graduel et réalisé dans des vestiaires ou sas adaptés.
- Les comportements en zone, les mouvements et les interventions de maintenance doivent être maîtrisés.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 3 ; Annexe 1 pour médicaments stériles ; ISO 14644-1 si utilisée dans la stratégie de classification ; procédures internes.
Qui est concerné ?	Production stérile ou propre, CQ microbiologie, maintenance, nettoyage, validation, AQ.
Qui réalise ?	AQ et production définissent ; ingénierie/maintenance qualifiant ; opérateurs appliquent ; CQ/AQ surveillent.
Quand agir ?	A la conception, qualification, exploitation, nettoyage, entrée/sortie du personnel, interventions et requalification.
Périodicité	Selon programme de surveillance environnementale, qualification et procédures ; requalification après changement significatif.
Obligatoire ou recommandé ?	Conditionnel : obligatoire lorsque l'activité exige une ZAC ou que le dossier/procédure l'impose.
Traçabilité attendue	Plans de zones, qualification HVAC, suivis particuliers et microbiologiques, différentiels de pression, formations, déviations.

Point de vigilance 3SAFE. Une ZAC n'est pas seulement une salle propre. Les flux, la tenue, le comportement et la surveillance sont aussi importants que la classification initiale.

Question n°18 - Comment gérer visiteurs, prestataires et personnels non formés ?

Réponse synthétique : Les visiteurs et personnes non formées ne doivent pas, de préférence, pénétrer dans les zones de production ou de contrôle. Si l'accès est nécessaire, ils doivent recevoir une information préalable, porter les tenues requises et être étroitement encadrés.

- L'accès doit être justifié et limité au strict nécessaire.
- Les consignes doivent couvrir hygiène, sécurité, confidentialité, interdits et conduite à tenir.
- Les interventions techniques doivent être préparées pour éviter contamination, erreur ou perte de statut validé.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 2 point 2.13 ; chapitre 3 sur locaux ; Code du travail pour coordination et prévention des risques prestataires si applicable.
Qui est concerné ?	Visiteurs, auditeurs, inspecteurs, prestataires, maintenance externe, nettoyage externe, intérimaires.
Qui réalise ?	Responsable de zone autorise ; AQ/QHSSE définissent les règles ; hôte ou accompagnant supervise.
Quand agir ?	Avant toute entrée en zone et pendant toute la présence.
Périodicité	A chaque visite ou intervention ; renouveler l'information si changement de zone ou activité.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire lorsque l'accès est autorisé ; accès non nécessaire à éviter.
Traçabilité attendue	Registre visiteurs, autorisations d'accès, consignes signées, habilitations temporaires, permis de travail si applicable, compte rendu d'intervention.

Point de vigilance 3SAFE. Un prestataire techniquement compétent peut ignorer les risques BPF. L'accompagnement en zone est une barrière de prévention.



5. Locaux, équipements, flux et nettoyage

Question n°19 - Quelles exigences générales pour les locaux et équipements ?

Réponse synthétique : Les locaux et matériels doivent être situés, conçus, construits, adaptés, nettoyés et entretenus pour convenir aux opérations. Leur conception doit minimiser les risques d'erreur, de confusion, de contamination, de contamination croisée, d'accumulation de poussières ou d'altération de la qualité.

- Les zones de production, stockage, contrôle qualité et annexes doivent être adaptées à leur usage.
- L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent rester appropriés.
- Les équipements doivent être conçus pour être nettoyables, installés sans risque d'erreur et étalonnés si critiques.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 3 points 3.1 à 3.44 ; Partie II chapitres 4 et 5 pour substances actives.
Qui est concerné ?	Direction, ingénierie, production, maintenance, AQ, CQ, nettoyage, utilisateurs.
Qui réalise ?	Maîtrise d'ouvrage ou ingénierie à la conception ; maintenance et utilisateurs à l'exploitation ; AQ valide la conformité BPF.
Quand agir ?	A la conception, qualification, mise en service, exploitation, nettoyage, maintenance, réparation et modification.
Périodicité	Maintenance et étalonnage selon planning ; revue à chaque changement ou déviation ; requalification selon criticité.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire.
Traçabilité attendue	Plans, qualifications, procédures, cahiers de route, rapports de maintenance, étalonnages, statuts équipement, déviations.

Point de vigilance 3SAFE. Un équipement conforme techniquement peut être non conforme BPF s'il est difficile à nettoyer ou s'il favorise les confusions.

Question n°20 - Comment organiser les flux des personnes, matières, déchets et air ?

Réponse synthétique : La maîtrise des flux vise à éviter les confusions, contaminations et contaminations croisées. Elle concerne les déplacements du personnel, l'entrée des matières, la sortie des produits, le circuit des déchets, les équipements mobiles et les flux d'air.

- Les matières en quarantaine, acceptées, refusées ou rappelées doivent être séparées ou maîtrisées par un système équivalent.
- Les circuits propres/sales doivent être identifiés.
- Les cascades de pression ou confinements doivent être cohérents avec le risque produit et opérateur.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 3 points 3.5, 3.7, 3.18 à 3.25 ; chapitre 5 ; Annexe 1 selon zones propres.
Qui est concerné ?	Production, magasins, nettoyage, maintenance, CQ, AQ, logistique, QHSSE.
Qui réalise ?	Responsables de zone, ingénierie, logistique et AQ ; opérateurs appliquent les sens de circulation.
Quand agir ?	A la conception, lors de l'implantation d'une ligne, changement de produit, modification de local ou analyse de contamination.
Périodicité	Revue lors des audits, changements d'implantation, incidents, déviations ou réclamations.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire lorsque le risque de confusion ou contamination existe ; toujours attendu dans un système BPF.
Traçabilité attendue	Plans de flux, procédures de circulation, zonage, statuts de stockage, analyses de risques, observations d'audit.

Point de vigilance 3SAFE. Un flux mal défini se voit souvent dans les pratiques : palettes en attente, déchets en zone propre, chariots partagés sans nettoyage.

Question n°21 - Comment prévenir la contamination croisée ?

Réponse synthétique : La contamination croisée doit être évitée par la conception des installations, la séparation, le confinement, les flux, les systèmes clos, le nettoyage validé, l'organisation des campagnes et les contrôles adaptés. Les mesures doivent être proportionnées à la nature du contaminant et au risque pour le patient.

- Certaines fabrications peuvent nécessiter des locaux ou équipements dédiés.
- Le risque doit être évalué scientifiquement, notamment pour substances hautement actives, sensibilisantes ou toxiques.
- Les vêtements, déchets, opérations de maintenance et zones de lavage sont des vecteurs possibles.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 3 point 3.6 ; chapitre 5 points 5.17 à 5.22 ; Partie II points 4.40 à 4.43 et 8.50 à 8.52.
Qui est concerné ?	Production, AQ, validation, nettoyage, maintenance, ingénierie, CQ, QHSSE.
Qui réalise ?	Equipe pluridisciplinaire ; AQ approuve la stratégie ; production et maintenance appliquent.
Quand agir ?	Avant introduction d'un nouveau produit, partage d'équipement, changement de campagne, nettoyage, maintenance ou investigation contamination.
Périodicité	Revue périodique selon risque ; vérification à chaque campagne ou nettoyage si requis.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire.
Traçabilité attendue	Analyse de risque, stratégie de contrôle, validation nettoyage, enregistrements de nettoyage, contrôles résiduels, formation.



Point de vigilance 3SAFE. La ventilation générale ou le nettoyage visuel ne suffisent pas toujours. La maîtrise doit être démontrée par des critères acceptés.

Question n°22 - Quelles règles pour le nettoyage, la désinfection et la lutte contre les nuisibles ?

Réponse synthétique : Les locaux et équipements doivent être nettoyés et, si nécessaire, désinfectés selon des procédures écrites détaillées. Les produits, méthodes, fréquences, responsabilités, protections et critères d'acceptation doivent être définis. La lutte contre les nuisibles doit prévenir l'entrée d'insectes et animaux.

- Le matériel de nettoyage ne doit pas devenir une source de contamination.
- Les surfaces doivent être faciles à nettoyer et adaptées aux produits utilisés.
- Les opérations critiques doivent être enregistrées.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 3 points 3.2, 3.4, 3.36-3.37 ; chapitre 4 point 4.29 ; Partie II points 4.70-4.72 et 5.20-5.26.
Qui est concerné ?	Production, nettoyage, maintenance, AQ, CQ microbiologie, prestataires de nettoyage et de pest control.
Qui réalise ?	Personnel formé ou prestataire qualifié ; AQ définit et approuve ; production vérifie le statut de propreté.
Quand agir ?	Avant utilisation, après production, entre campagnes, après maintenance, déversement, déviation ou contamination.
Périodicité	Selon procédure validée, fréquence justifiée par l'usage, le risque et les données de surveillance.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire.
Traçabilité attendue	Procédures de nettoyage, enregistrements, statuts de propreté, fiches produits, contrôles environnementaux, rapports nuisibles, déviations.

Point de vigilance 3SAFE. Le nettoyage non documenté est considéré comme non démontré. Le statut propre doit être visible, daté et cohérent avec l'enregistrement.

Question n°23 - Qu'est-ce qu'un vide de ligne ou vide de box ?

Réponse synthétique : Le vide de ligne ou vide de box consiste à vérifier qu'aucun produit, article, document, étiquette, déchet ou résidu du lot précédent ne reste dans la zone ou sur la ligne avant de démarrer l'opération suivante. Il évite les mélanges, substitutions et erreurs de conditionnement.

- Il est critique avant fabrication, conditionnement et changement de lot.
- Il doit être réalisé selon une checklist ou procédure approuvée.
- Les articles imprimés, étiquettes et documents sont particulièrement sensibles.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 4 points 4.18 et 4.19 ; chapitre 5 points 5.40, 5.49 à 5.62.
Qui est concerné ?	Production, conditionnement, AQ, opérateurs, chefs d'équipe, maintenance lors d'interventions.
Qui réalise ?	Opérateur formé ; vérification par personne autorisée si requis ; AQ peut réaliser ou auditer.
Quand agir ?	Avant démarrage de lot, changement de produit, changement de présentation, après arrêt ou intervention.
Périodicité	A chaque démarrage ou changement concerné.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire dans les opérations concernées.
Traçabilité attendue	Checklist de vide de ligne, dossier de lot, statut de zone, enregistrement de destruction ou retour des articles imprimés.

Point de vigilance 3SAFE. Les restes du lot précédent se trouvent souvent sous les postes, dans des bacs, sous convoyeurs, imprimantes ou zones de reprise.



6. Production, contrôle qualité, qualification et validation

Question n°24 - Quelles règles BPF s'appliquent aux opérations de production ?

Réponse synthétique : Les opérations de production doivent suivre des procédures et instructions approuvées, être surveillées par des personnes compétentes et permettre d'obtenir des produits conformes à l'autorisation, aux spécifications et aux BPF. Les écarts, rendements et contrôles en cours doivent être documentés.

- Les produits doivent être identifiés à tout moment.
- Les opérations simultanées ou consécutives doivent éviter mélange et contamination.
- Les matières premières ne doivent être utilisées qu'après libération par le contrôle qualité.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 5 points 5.1 à 5.16, 5.27 à 5.44 ; Partie II chapitre 8.
Qui est concerné ?	Production, magasins, CQ, AQ, maintenance, encadrement et opérateurs.
Qui réalise ?	Production exécute et surveille ; CQ libère les matières ; AQ assure la conformité du système.
Quand agir ?	A chaque réception, pesée, fabrication, conditionnement, stockage, transfert et déviation.
Périodicité	A chaque lot et étape critique.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire.
Traçabilité attendue	Instructions approuvées, dossiers de lot, contrôles en cours, rendements, statuts, déviations, libérations matières.

Point de vigilance 3SAFE. Une opération conforme en apparence peut être non conforme si elle n'a pas été réalisée selon la version approuvée de l'instruction.

Question n°25 - Quel rôle pour le contrôle qualité ?

Réponse synthétique : Le contrôle qualité concerne l'échantillonnage, les spécifications, les analyses, les procédures de libération et la participation aux décisions qualité. Il ne se limite pas au laboratoire : il contribue à l'acceptation des matières, à l'évaluation des lots, aux investigations et à la surveillance de la stabilité.

- Le CQ doit être indépendant de la production.
- Les méthodes d'analyse doivent être validées ou vérifiées selon le cas.
- Les résultats hors spécification ou hors tendance doivent être traités et investigués.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 6 points 6.1 à 6.41 ; chapitre 4 ; Partie II chapitre 11.
Qui est concerné ?	CQ, AQ, production, personne qualifiée, laboratoires internes ou sous-traités.
Qui réalise ?	Personnel CQ formé ; laboratoires qualifiés ; AQ supervise les systèmes et investigations selon procédures.
Quand agir ?	A la réception des matières, pendant la production, à la libération, lors du suivi de stabilité, de déviation ou réclamation.
Périodicité	Selon spécifications, plan d'échantillonnage, stratégie de contrôle et programme de stabilité.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire.
Traçabilité attendue	Spécifications, méthodes, cahiers de laboratoire, résultats, certificats, rapports OOS/OOT, dossiers de stabilité, enregistrements d'échantillonnage.

Point de vigilance 3SAFE. Un résultat analytique conforme ne suffit pas si l'échantillonnage n'est pas représentatif ou si la méthode n'est pas maîtrisée.

Question n°26 - Comment gérer échantillonnage, stabilité et échantillonnage ?

Réponse synthétique : Les échantillons doivent être prélevés selon des procédures écrites, représentatifs du lot et correctement identifiés. Les programmes de stabilité doivent surveiller le produit pendant sa durée de validité. Les échantillons de référence ou modèles permettent des contrôles ultérieurs ou investigations.

- Le plan d'échantillonnage doit être justifié et fondé sur le risque.
- Les conditions de stockage des échantillons doivent protéger la qualité.
- La stabilité doit être documentée par protocole et rapport.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 6 points 6.11 à 6.36 ; Annexe 19 ; Partie II points 11.50 à 11.72.
Qui est concerné ?	CQ, AQ, production, logistique, stabilité, personne qualifiée.
Qui réalise ?	Personnel autorisé et formé ; CQ gère les analyses et échantillons ; AQ approuve les protocoles.
Quand agir ?	A la réception, production, contrôle en cours, libération, stabilité et investigation qualité.
Périodicité	Selon protocole, spécifications et programme de stabilité ; au moins un lot annuel souvent attendu si produit fabriqué, sauf justification.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire lorsque requis par le référentiel et le dossier produit.
Traçabilité attendue	Procédures de prélèvement, étiquettes, registres d'échantillons, protocole et rapport de stabilité, conditions de stockage, résultats.

Point de vigilance 3SAFE. Un bon résultat sur un mauvais échantillon donne une fausse assurance. La représentativité et la chaîne de possession sont essentielles.



Question n°27 - Quelle différence entre qualification et validation ?

Réponse synthétique : La qualification démontre que les locaux, équipements, utilités ou systèmes sont correctement conçus, installés, opérationnels et performants. La validation démontre qu'un procédé, une méthode ou un nettoyage donne de façon reproductible le résultat attendu selon des critères prédéfinis.

- QI : installation conforme.
- QO : fonctionnement dans les plages prévues.
- QP : performance en conditions réelles ou représentatives.
- La validation de procédé prouve la maîtrise du procédé dans les paramètres établis.

Cadre réglementaire	Guide BPF Annexe 15 ; Partie II chapitre 12 ; Annexe 11 pour systèmes informatisés.
Qui est concerné ?	Validation, ingénierie, maintenance, production, CQ, AQ, utilisateurs, fournisseurs d'équipements.
Qui réalise ?	Personnel formé ; protocoles approuvés par AQ et services concernés ; exécution par validation, production, maintenance ou CQ selon sujet.
Quand agir ?	Avant utilisation de routine, après installation, changement majeur, réparation critique, transfert ou signal de dérive.
Périodicité	Selon cycle de vie, criticité et analyse de risque ; requalification ou revalidation après changement ou selon programme défini.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire pour les aspects critiques ayant un impact qualité.
Traçabilité attendue	Plan directeur de validation, analyses de risques, protocoles QI/QO/QP, résultats bruts, rapports, écarts, approbations.

Point de vigilance 3SAFE. Pas de données, pas de validation. Les critères d'acceptation doivent être définis avant l'essai, pas ajustés après coup.

Question n°28 - Comment valider un procédé ou un nettoyage ?

Réponse synthétique : Un protocole de validation doit définir le périmètre, les paramètres critiques, les critères d'acceptation, les méthodes d'échantillonnage et les responsabilités. Les résultats sont ensuite comparés aux critères dans un rapport approuvé. Pour les nettoyages, l'approche doit cibler les situations présentant le plus grand risque de contamination ou d'accumulation.

- La validation prospective est l'approche préférée ; la validation rétrospective n'est plus considérée comme acceptable dans l'Annexe 15.
- Pour un procédé, trois lots consécutifs réussis sont une valeur guide mais non une règle universelle.
- Pour le nettoyage, les limites de résidus doivent être justifiées, réalisables, vérifiables et basées sur le risque.

Cadre réglementaire	Guide BPF Annexe 15 ; Partie II points 12.40 à 12.76 ; ICH Q8, Q9, Q10, Q11 à considérer.
Qui est concerné ?	Validation, AQ, production, CQ, maintenance, nettoyage, ingénierie.
Qui réalise ?	Validation coordonne ; production et nettoyage exécutent ; CQ analyse ; AQ approuve protocoles, écarts et rapports.
Quand agir ?	Avant routine commerciale ou après changement significatif ; nettoyage entre produits, campagnes ou situations à risque.
Périodicité	Selon état validé, change control, tendances, réclamations, déviations et programme de revue périodique.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire pour procédés et nettoyages critiques.
Traçabilité attendue	Protocoles, échantillons, méthodes validées, résultats, écarts, rapports, justificatifs de limites, suivi de l'état validé.

Point de vigilance 3SAFE. Ne pas confondre lots de validation et routine. Un lot réussi ne valide pas le procédé si le protocole n'est pas complet ou si les écarts ne sont pas évalués.

Question n°29 - Les systèmes informatisés doivent-ils être validés ?

Réponse synthétique : Oui lorsque le système informatisé est concerné par les BPF et peut influencer la qualité, les enregistrements, les calculs, les statuts ou la libération. La validation doit être proportionnée à la criticité, à la complexité et à l'usage réel du système.

- Les accès doivent prévenir les modifications non autorisées.
- Les modifications doivent être maîtrisées et testées.
- Un système de sauvegarde et de protection des données doit exister si une perte de données est possible.

Cadre réglementaire	Guide BPF Annexe 11 ; Partie II points 5.40 à 5.49 ; chapitre 4 sur documentation et données.
Qui est concerné ?	IT, AQ, validation informatique, production, CQ, maintenance, utilisateurs et fournisseurs de logiciel.
Qui réalise ?	Equipe validation informatique avec le propriétaire du système et AQ ; fournisseur si contrat défini.
Quand agir ?	Avant mise en service, lors de modification, incident, migration, changement d'usage ou revue périodique.
Périodicité	Selon criticité ; revue périodique des accès, sauvegardes, anomalies, changements et maintien de l'état validé.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire pour les systèmes BPF critiques.
Traçabilité attendue	URS, analyse de risques, qualification, tests, matrice d'accès, audit trail, change control, sauvegardes, procédures d'exploitation.

Point de vigilance 3SAFE. Un tableur utilisé pour calculer un résultat critique peut devenir un système BPF. Son statut doit être évalué, pas ignoré.



7. Déviations, CAPA, réclamations, rappels et audits

Question n°30 - Comment traiter une déviation ou non-conformité ?

Réponse synthétique : Toute déviation significative doit être enregistrée, évaluée, investiguée et clôturée avec une décision qualité. L'investigation doit rechercher la cause probable, évaluer l'impact sur le lot, les autres lots, le procédé, les équipements et les données, puis définir les actions nécessaires.

- Une erreur humaine ne doit pas être retenue trop vite sans analyser procédure, formation, organisation, équipement ou système.
- Le lot peut devoir être mis en quarantaine pendant l'évaluation.
- Les décisions doivent être proportionnées au risque patient et au statut réglementaire.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 1 point 1.4 xiv ; chapitre 5 point 5.15 ; chapitre 8 points 8.10 à 8.19 ; Partie II points 2.16 et 6.53.
Qui est concerné ?	Production, CQ, AQ, personne qualifiée, maintenance, validation, fournisseurs si impliqués.
Qui réalise ?	Déclarant signale ; responsable qualité ou personne compétente investigue ; AQ approuve et suit.
Quand agir ?	Immédiatement après détection ; avant libération si impact possible sur lot ou système.
Périodicité	A chaque déviation ; revue de tendance périodique.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire.
Traçabilité attendue	Fiche déviation, investigation, analyse cause, impact lot, décision, CAPA, preuves de clôture, revue d'efficacité.

Point de vigilance 3SAFE. Une déviation non déclarée ne peut pas être maîtrisée. La culture qualité doit valoriser le signalement plutôt que le contournement.

Question n°31 - Comment mettre en place des CAPA efficaces ?

Réponse synthétique : Les CAPA sont les actions correctives et préventives décidées à la suite d'une déviation, réclamation, audit, tendance ou défaut qualité. Elles doivent traiter la cause, prévenir la récurrence et être suivies jusqu'à vérification de leur efficacité.

- Une correction immédiate ne remplace pas une action corrective sur la cause.
- Une action préventive doit réduire la probabilité d'occurrence avant un nouvel incident.
- Les délais doivent être réalistes et suivis.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 1 ; chapitre 8 points 8.16 à 8.19 ; ICH Q10 ; Partie II points 2.60-2.61.
Qui est concerné ?	AQ, production, CQ, maintenance, validation, direction selon impact et ressources.
Qui réalise ?	Responsable CAPA nommé ; AQ approuve et suit ; métiers exécutent ; direction arbitre si ressources nécessaires.
Quand agir ?	Après investigation ou signal faible nécessitant action ; avant libération si CAPA conditionne la décision.
Périodicité	A chaque événement ; revue périodique des tendances et retards.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire lorsque l'investigation conclut à un besoin d'action.
Traçabilité attendue	Plan CAPA, cause racine, actions, responsables, échéances, preuves, vérification d'efficacité, revue de tendance.

Point de vigilance 3SAFE. Multiplier les formations comme CAPA unique est souvent insuffisant. Il faut corriger aussi le système qui a permis l'erreur.

Question n°32 - Comment gérer réclamations, défauts qualité et rappels ?

Réponse synthétique : Un système doit permettre d'enregistrer, évaluer, investiguer et examiner les réclamations et défauts qualité. Si nécessaire, les lots doivent être rappelés rapidement. Les autorités compétentes concernées doivent être informées dans les meilleurs délais en cas de défaut confirmé pouvant entraîner rappel ou restriction de distribution.

- La gestion doit être confiée à des personnes formées et expérimentées, indépendantes des services commerciaux sauf justification.
- La personne qualifiée doit être informée rapidement si elle n'est pas dans l'équipe de traitement.
- Les dossiers de distribution doivent permettre de localiser les lots.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 8 points 8.1 à 8.31 ; chapitre 7 si activités externalisées ; Partie II chapitre 15.
Qui est concerné ?	AQ, réclamations, personne qualifiée, exploitant, titulaire d'AMM, production, CQ, distribution, sous-traitants.
Qui réalise ?	Equipe qualité dédiée ; responsables réglementaires ; direction en situation critique ; autorités selon cas.
Quand agir ?	Dès réception de la réclamation ou suspicion de défaut ; rappel possible avant cause racine si protection du patient l'exige.
Périodicité	Traitement à chaque cas ; procédures de rappel régulièrement révisées ; efficacité des dispositions périodiquement évaluée.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire.
Traçabilité attendue	Registre réclamations, investigation, évaluation risque, décision de rappel, communications, bilan rappel, CAPA, revue d'efficacité.

Point de vigilance 3SAFE. Un rappel est une course contre la montre documentaire. Sans données de distribution fiables, la rapidité réelle est compromise.



Question n°33 - Comment organiser les auto-inspections et audits internes ?

Réponse synthétique : L'auto-inspection fait partie du système d'assurance qualité. Elle doit vérifier la mise en œuvre et le respect des BPF, identifier les écarts et déclencher des actions correctives. Les auditeurs doivent être compétents et suffisamment indépendants de l'activité auditée.

- Le programme doit couvrir personnel, locaux, matériel, documents, production, CQ, distribution, réclamations, rappels et système qualité.
- Les observations doivent être documentées et suivies.
- Les audits externes peuvent compléter les auto-inspections.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 9 ; Partie II point 2.5 ; ICH Q10 pour auto-évaluation et amélioration.
Qui est concerné ?	AQ, auditeurs internes, responsables de services, direction, prestataires audités.
Qui réalise ?	Auditeurs formés et désignés ; AQ coordonne ; responsables d'actions corrigent.
Quand agir ?	Selon programme préétabli ; après événement critique ou signal de dérive si nécessaire.
Périodicité	A intervalles réguliers selon programme et risque ; pas de périodicité unique pour tous les périmètres.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire.
Traçabilité attendue	Programme d'audit, checklists, rapports, plans CAPA, preuves de clôture, synthèse direction.

Point de vigilance 3SAFE. Un audit sans suivi d'actions est une photographie sans amélioration. Le suivi des retards est un indicateur qualité.

Question n°34 - Comment maîtriser les activités externalisées et les fournisseurs ?

Réponse synthétique : Toute activité BPF externalisée doit être définie, convenue et contrôlée par contrat écrit. Le donneur d'ordre conserve la responsabilité finale de s'assurer que le sous-traitant est compétent, conforme aux BPF et que les responsabilités de chaque étape sont claires.

- Le contrat doit préciser les responsabilités techniques et qualité.
- Le donneur d'ordre doit pouvoir auditer le sous-traitant.
- Les enregistrements liés aux activités externalisées doivent rester accessibles.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 7 points 7.1 à 7.17 ; chapitre 5 points 5.27 à 5.29 pour fournisseurs matières ; Partie II chapitre 16 et 17.
Qui est concerné ?	Donneur d'ordre, sous-traitant, laboratoires, transporteurs, fournisseurs, achats, AQ, personne qualifiée.
Qui réalise ?	AQ et achats évaluent ; donneur d'ordre contractualise ; sous-traitant exécute ; auditeurs vérifient.
Quand agir ?	Avant externalisation, avant changement de sous-traitant, lors de performance insuffisante ou modification d'activité.
Périodicité	Suivi continu ; audits et revues selon risque, criticité et historique qualité.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire si activité BPF externalisée ou matière critique.
Traçabilité attendue	Contrats qualité, cahier des charges, audit fournisseur, qualification, certificats, déviations, indicateurs, revue périodique.

Point de vigilance 3SAFE. L'externalisation transfère l'exécution, pas la responsabilité qualité du donneur d'ordre.



8. Animation QHSSE et cas pratiques terrain

Question n°35 - Quel est le rôle du pilote dans l'animation BPF et QHSSE ?

Réponse synthétique : Le pilote BPF/QHSSE transforme les exigences en comportements observables. Son rôle est d'être exemplaire, pédagogique, vigilant et capable d'impliquer l'équipe dans l'amélioration de la qualité, de la sécurité et des conditions de travail.

- Il explique les raisons scientifiques ou réglementaires derrière les règles.
- Il détecte les écarts et déclenche les actions sans attendre l'audit.
- Il relie qualité produit, sécurité du personnel et protection environnementale.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitres 1, 2 et 9 ; Code du travail L.4121-1 ; principes QHSSE et culture sécurité.
Qui est concerné ?	Chefs d'équipe, responsables de secteur, AQ terrain, QHSSE, formateurs, managers de proximité.
Qui réalise ?	Le pilote anime ; les équipes participent ; AQ/QHSSE outillent et mesurent ; direction soutient.
Quand agir ?	Au quotidien, lors des briefings, gemba walks, changements de poste, déviations, accueils et retours d'expérience.
Périodicité	Rituels quotidiens ou hebdomadaires selon activité ; revue mensuelle ou trimestrielle des indicateurs possible.
Obligatoire ou recommandé ?	Recommandé comme méthode d'animation ; certaines actions associées sont obligatoires si elles relèvent des BPF ou de la prévention SST.
Traçabilité attendue	Briefings, comptes rendus de tours terrain, plans d'action, indicateurs, preuves de formation, retours d'expérience.

Point de vigilance 3SAFE. L'animation ne doit pas devenir pure communication. Elle doit produire des corrections visibles, des arbitrages et des preuves terrain.

Question n°36 - Quels rituels et indicateurs suivre au quotidien ?

Réponse synthétique : Les rituels utiles sont les briefings, les gemba walks, l'arrêt d'une opération dangereuse ou non conforme, la reconnaissance des bons comportements et le suivi court des actions. Les indicateurs doivent être simples, lisibles et reliés aux risques majeurs.

- Exemples : conformité BPF, déviations traitées dans le délai, taux de formation, observations terrain, incidents, CAPA en retard, audit 5S.
- Un indicateur doit déclencher une décision, pas seulement décorer un tableau.
- Les rituels doivent intégrer qualité, hygiène, sécurité, santé et environnement.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 1 sur surveillance du système ; chapitre 9 auto-inspection ; ICH Q10 revue de direction ; Code du travail L.4121-1.
Qui est concerné ?	Direction de site, encadrement de proximité, AQ, QHSSE, production, maintenance.
Qui réalise ?	Pilote terrain et managers ; AQ/QHSSE consolident ; direction arbitre les ressources.
Quand agir ?	Avant prise de poste, pendant les tournées terrain, après incident, lors des réunions d'équipe et revues.
Périodicité	Quotidienne pour briefings critiques, hebdomadaire/mensuelle pour suivi d'actions, selon organisation.
Obligatoire ou recommandé ?	Recommandé ; obligatoire lorsque le rituel supporte une exigence BPF ou SST définie par procédure.
Traçabilité attendue	Tableaux de bord, feuilles de présence, fiches d'observation, plans d'action, preuves de clôture.

Point de vigilance 3SAFE. Un objectif de 100 % conformité sans analyse des écarts peut pousser à cacher les problèmes. Mesurer doit aider à apprendre.

Question n°37 - Cas pratique : que faire en cas de dépassement de température sur un réacteur ?

Réponse synthétique : La réaction attendue est de sécuriser l'opération, déclarer immédiatement la déviation, évaluer l'impact qualité et sécurité, mettre le lot en quarantaine si nécessaire, rechercher la cause et définir les CAPA. La décision de poursuite ou libération ne doit intervenir qu'après évaluation documentée.

- Action immédiate : informer superviseur, AQ et QHSSE si risque sécurité.
- Investigation : vérifier capteur, étalonnage, recette, alarme, paramètres procédé et opérateur.
- CAPA : recalibrage, maintenance, ajustement alarme, formation ou modification procédure selon cause.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitres 1, 4, 5 et 8 ; Partie II point 2.16 ; Code du travail L.4121-1 si risque opérateur.
Qui est concerné ?	Opérateur, chef d'équipe, production, AQ, CQ, maintenance, QHSSE, personne qualifiée si lot impacté.
Qui réalise ?	Opérateur signale ; production sécurise ; AQ conduit l'évaluation qualité ; maintenance vérifie l'équipement ; CQ réalise contrôles complémentaires.
Quand agir ?	Dès détection ; avant poursuite sans risque ; avant libération du lot.
Périodicité	A chaque événement ; suivi CAPA jusqu'à efficacité démontrée.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire.
Traçabilité attendue	Fiche déviation, données procédé, courbes, intervention maintenance, étalonnage, résultats CQ, décision lot, CAPA.

Point de vigilance 3SAFE. Ne pas banaliser un écart court. Quinze minutes hors plage peuvent être critiques selon produit, étape, cinétique et marge de sécurité.



Question n°38 - Cas pratique : que faire en cas d'écart d'habillage en ZAC ?

Réponse synthétique : Il faut sortir ou corriger la personne selon la procédure, évaluer le risque de contamination, vérifier le produit ou la zone si nécessaire, documenter l'écart et déclencher une action adaptée : rappel des règles, formation ciblée, modification du vestiaire ou du contrôle d'entrée.

- Exemple : cheveux visibles hors charlotte, gants touchant une surface non maîtrisée, surchaussures absentes, tenue déchirée.
- La gravité dépend de la classe de zone, de l'activité en cours et de l'exposition produit.
- Le lot ou l'opération peut devoir être mis en attente.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitre 2 hygiène ; chapitre 3 locaux ; Annexe 1 si zone stérile ; procédures internes d'habillage.
Qui est concerné ?	Opérateur, chef d'équipe, AQ terrain, production, CQ microbiologie si prélèvements nécessaires.
Qui réalise ?	Responsable de zone intervient ; AQ évalue ; opérateur corrige ; QHSSE/AQ forment si besoin.
Quand agir ?	Immédiatement à l'observation ; avant reprise normale de l'activité.
Périodicité	A chaque écart ; analyses de tendance périodiques sur les écarts d'habillage.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire si la procédure d'habillage est applicable.
Traçabilité attendue	Déclaration d'écart, évaluation impact, photos si procédure le permet, formation, observation terrain, CAPA.

Point de vigilance 3SAFE. Un écart d'habillage répété signale souvent un problème de conception de vestiaire, de disponibilité des tailles ou de formation pratique.

Question n°39 - Cas pratique : comment réagir à un nettoyage insuffisant entre deux produits ?

Réponse synthétique : La zone ou l'équipement doit être bloqué, le lot suivant évalué, les résidus identifiés et l'investigation lancée. Il faut vérifier si le nettoyage a été réalisé, si la procédure est adaptée, si les zones difficiles d'accès sont couvertes et si la validation du nettoyage reste valable.

- Actions possibles : nettoyage complémentaire, contrôles de résidus, mise en quarantaine, extension de l'investigation aux lots précédents et suivants.
- CAPA possibles : amélioration checklist, inspection visuelle renforcée, prélèvements swab, modification outillage ou démontage.
- Le risque produit et patient prime sur le coût de rebut.

Cadre réglementaire	Guide BPF chapitres 3, 4, 5 et Annexe 15 ; Partie II points 5.20-5.26 et 12.70-12.76.
Qui est concerné ?	Production, nettoyage, AQ, CQ, validation, maintenance, personne qualifiée.
Qui réalise ?	Production sécurise ; AQ pilote l'investigation ; CQ analyse ; validation évalue l'état validé.
Quand agir ?	Dès constat de résidu, tache, odeur, résultat hors limite ou doute sur le vide de ligne.
Périodicité	A chaque constat ; revue périodique des résultats de nettoyage et tendances.
Obligatoire ou recommandé ?	Obligatoire.
Traçabilité attendue	Enregistrement de nettoyage, statut équipement, résultats analytiques, déviation, impact lot, CAPA, rapport de revalidation si nécessaire.

Point de vigilance 3SAFE. Le balayage à sec, le soufflage ou le nettoyage non validé peuvent déplacer la contamination au lieu de l'éliminer.



9. Synthèse opérationnelle finale

Checklist 3SAFE - actions à vérifier avant audit, inspection ou animation terrain

Famille	Points à vérifier
Actions immédiates	Identifier le périmètre BPF applicable ; classer les activités ; bloquer toute situation non maîtrisée ; signaler les déviations ; sécuriser les opérations à risque.
Documents à posséder	Manuel qualité ou équivalent ; organigramme ; procédures approuvées ; dossiers de lot ; DUERP ; analyses de risques ; matrices de compétences ; contrats qualité.
Contrôles à planifier	Auto-inspections ; revues qualité produit ; revue de direction ; qualification/requalification ; validation nettoyage/procédé ; étalonnages ; surveillance environnementale si ZAC.
Acteurs à associer	Direction ; personne qualifiée ; AQ ; CQ ; production ; maintenance ; validation ; QHSSE ; SPST/CSE pour les risques professionnels ; fournisseurs critiques.
Erreurs à éviter	Confondre recommandation et obligation ; clôturer une CAPA sans preuve ; modifier un procédé sans change control ; former sans évaluer ; documenter après coup.
Points à intégrer au DUERP	Risques chimiques, biologiques, mécaniques, thermiques ; EPI ; flux propres/sales ; interventions maintenance ; nettoyage ; exposition des prestataires ; situations dégradées.
Éléments à présenter en contrôle	Version applicable du guide ; matrice réglementaire ; preuves de formation ; rapports d'audit ; déviations/CAPA ; revues ; validations ; contrats sous-traitants ; traçabilité lots.

Conclusion 3SAFE. Animer la politique BPF et QHSSE, c'est faire vivre une culture où la sécurité du médicament, la sécurité de l'opérateur et la maîtrise environnementale sont traitées ensemble, avec des preuves, des responsabilités claires et des actions suivies.



10. Références principales

Thème	Références principales
BPF médicaments à usage humain	Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication ANSM, décision du 29 décembre 2015 modifiée ; version fournie 2019 ; version ANSM mai 2024 à vérifier avant usage réglementaire.
Système qualité pharmaceutique	Guide BPF chapitre 1 ; ICH Q10 en Partie III.
Personnel et hygiène	Guide BPF chapitre 2 ; Code du travail L.4141-2 et suivants ; R.4228-1 et suivants selon locaux.
Locaux et matériel	Guide BPF chapitre 3 ; Partie II chapitres 4 et 5.
Documentation et données	Guide BPF chapitre 4 ; Partie II chapitre 6 ; Annexe 11 pour systèmes informatisés.
Production	Guide BPF chapitre 5 ; Partie II chapitre 8.
Contrôle qualité	Guide BPF chapitre 6 ; Partie II chapitre 11 ; Annexe 19 pour échantillons.
Activités externalisées	Guide BPF chapitre 7 ; Partie II chapitres 16 et 17.
Réclamations, défauts qualité, rappels	Guide BPF chapitre 8 ; Partie II chapitre 15.
Auto-inspection	Guide BPF chapitre 9 ; Partie II point 2.5.
Qualification et validation	Guide BPF Annexe 15 ; Partie II chapitre 12 ; Annexe 11 pour systèmes informatisés.
Stérile et ZAC	Guide BPF Annexe 1 ; ISO 14644-1 si applicable dans la stratégie de classification.
Gestion du risque qualité	Guide BPF chapitre 1 ; ICH Q9 en Partie III.
Prévention SST / DUERP	Code du travail L.4121-1 à L.4121-5 ; R.4121-1 à R.4121-4.
EPI et vêtements	Code du travail R.4321-4 ; R.4323-95 ; notices fabricants et évaluation des risques.
Veille européenne	EudraLex Volume 4 - Good Manufacturing Practice guidelines.

Réserve d'utilisation. Ce document est une synthèse pédagogique. Les références doivent être vérifiées sur les sources officielles et adaptées au contexte réel : statut du site, produits, procédés, FDS, équipements, ZAC, substances, organisation, effectif, contrats et exigences d'AMM ou de dossier technique.