

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°:31

**ANALYSE DES RISQUES QUALITE EN INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE : APPLICATION A LA VALIDATION DU
NETTOYAGE D'UN ÉQUIPEMENT**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mlle. KUEVIDJIN Kokoé Adjoua Olivia Corine

Née le 18 Juillet 1989 à Agboville (Côte d'Ivoire)

Pour l' Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES:Qualité- Analyse- Risque- AMDEC- Validation- Nettoyage

JURY

Mr. Mustapha DRAOUI

Professeur de Chimie Analytique

Mr. Yahya BENSOUDA

Professeur de Pharmacie Galénique

Mme Zohra OUZZIF

Professeur de Biochimie

Mr. Abdelkader LAATIRIS

Professeur de Pharmacie Galénique

Mr. Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
---------------------	---

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation -Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie - Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS

Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAoui Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAoui Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha

Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie - Orthopédie
 Gynécologie - Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie - Obstétrique
 Traumatologie - Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie



Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - ***Directeur HMI Med V***
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie

Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOUI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie - *Doyen de la FMP Abulcassis*
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
 Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali

Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie

Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*

Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie



(mise en disponibilité)

Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtiham
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L.
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation Directeur ERSM
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie

Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*

Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*

Pharmacologie - Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie



Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique



Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS - CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZA OUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



Dédicaces



Je dédie ce travail

A mon père Mr KUEVIDJIN Akouété Gaspard

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, le respect et l'admiration que j'ai pour toi.

A ma très chère mère Mme KUEVIDJIN AKISSI Georgette

Merci pour tous tes encouragements, pour ton amour et tes prières qui m'accompagnent en tout instant.

A mon frère Derrick et ma sœur Synthia

Merci pour votre soutien sans faille. Team KUEVIDJIN !!!

A Komla

Je ne saurai t'exprimer ma reconnaissance ; Ton soutien et tes encouragements répétés ont été primordiaux dans la réalisation de ce travail ; Merci du fond du cœur.

A Zoé

Un jour tu liras ce travail et j'espère que tu seras fière de tata.

A Arnaud

Merci pour tes encouragements répétés.

A Annah

Chère amie et collègue en or, merci pour ton soutien et ta joie de vivre ; Rien ne serait pareil sans toi.

A Fairouz

Merci pour tout.

A mes amis Eve, Alida, Achraf, Théodore, Audrey, Carine, Carmen, Rose, Souad

En souvenir des agréables moments passés ensemble, et en témoignage de mon amitié.

A Badjo, Charles, Paul, Bill

Team de choc : merci pour votre soutien.

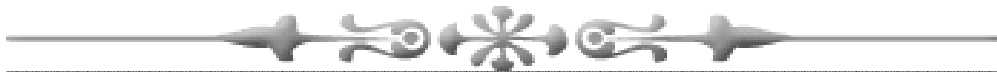
A tous mes collègues de CARITAS

A tout le personnel des laboratoires Maphar

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail

A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail.

Remerciements



J'adresse mes sincères remerciements :

A Dieu :

*« Je puis tout par celui qui
me fortifie »*

A

NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur Mustapha DRAOUI

Professeur de chimie analytique

*Grande a été notre joie et profonde notre gratitude lorsque vous
avez accepté de présider le jury de notre thèse.*

*Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous
faites.*

*Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences
professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité.*

*Veuillez agréer, cher maître, l'expression de notre vive
reconnaissance, notre profond respect et notre grande
considération.*

A

NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Monsieur Yahya BENSOUDA

Professeur de pharmacie galénique

*Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre investissement
dans ce travail.*

*Je vous remercie pour votre disponibilité, votre patience et vos
conseils qui m'ont été extrêmement précieux tout au long de ce
travail.*

*Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos
obligations professionnelles.*

Merci !

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Madame Zohra O'UZZIF

Professeur de biochimie

*C'est pour nous un honneur et un grand privilège de vous avoir
dans notre jury de thèse.*

*Merci pour la simplicité dont vous avez témoigné en acceptant
de siéger dans notre jury.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre gratitude
et de notre grande estime.*

Merci !

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur Abdelkader LAATIRIS
Professeur de pharmacie galénique

*Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité, nous en avons
été très touchés. C'est pour nous un grand honneur de vous avoir
dans notre Jury de thèse.*

*Veillez recevoir l'expression de notre reconnaissance et de notre
profond respect.*

Merci !

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
Monsieur Mustapha BOUATIA
Professeur de chimie analytique

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous
faîtes en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre simplicité et à votre accueil
très aimable.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre
gratitude et notre profond respect.*

Merci !

A

MADAME KAWTHAR TAHIRI

Directrice Qualité des laboratoires MAPHAR

*Merci pour la confiance que vous nous avez accordée en nous
confiant ce sujet de thèse.*

*Merci pour vos conseils et votre disponibilité, malgré vos
nombreuses responsabilités.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre
respect et notre profonde admiration.*

A

MADAME DOUNIA ETTUG

*Merci pour votre aide et vos conseils tout au long de notre stage
à Maphar.*

Vous avez grandement contribué à ce travail.

Recevez notre profonde gratitude.

*LISTE DES
ABREVIATIONS*

Liste des abréviations :

AFNOR	: Agence Française de Normalisation
AMDEC	: Analyse des Modes de défaillances, de leurs effets et de leurs criticités
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
API	: Active Pharmaceutical Ingredient
APR	: Analyse Préliminaire des Risques
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
CA	: Critères d'acceptation
CAPA	: Corrective Actions and Preventive Actions
CCM	: Chromatographie sur Couche Mince
CCMT	: Contamination Croisée Maximale Tolérée
CFR	: Code of Federal Regulation
cGMP	: Current Good Manufacturing Practices
COT	: Carbone Organique Total
CPG	: Chromatographie en Phase Gazeuse
DET	: Détection
DL 50	: Dose Létale 50 mg
DTJ max	: Dose thérapeutique journalière maximale (en mg)
DTJ min	: Dose thérapeutique journalière minimale (en mg)
DTmin	: Dose Thérapeutique minimale
FDA	: Food and Drug Administration
FMECA	: Failure mode, effects and criticality analysis
GMP	: Good Manufacturing Practices
HACCP	: Hazard Analysis Critical Control Point
HAZOP	: HAZard and OPerability study
HPLC	: Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance
ICH	: International Council for Harmonisation
IPC	: In Process Control
ISO	: International Organization for Standardization
LAL	: Lysat d'amœbocyte de limule
MACO	: Maximum Allowable Carry Over
NOEL	: No Observed Effect Level
OCC	: Occurrence
OOS	: Out Of Specifications

PDCA	: Plan Do Check Act
PDV	: Plan Directeur de Validation
PE	: Pharmacopée Européenne
PF	: Produit fini
PMA	: Pharmaceutical Manufactures Association
QC	: Qualification de Conception
QI	: Qualification d'Installation
QO	: Qualification Opérationnelle
QP	: Qualification de Performance
QOOQCCP	: Quoi Qui Où Quand Comment Combien Pourquoi ?
RPN	: Risk Priority Number
SMQ	: Système de Management de la Qualité
SEV	: Sévérité
TL min	: Taille de Lot minimum (en mg)

*LISTES DES FIGURES
ET TABLEAUX*

Liste des figures :

Figure 1	: La roue de Deming	7
Figure 2	: Schéma d'un diagramme d'Ishikawa	26
Figure 3	: Niveau de criticité des modes de défaillances relevés	106
Figure 4	: Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M ...	108
Figure 5	: Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M et de leur criticité	109
Figure 6	: Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M et des étapes du procédé	111

Liste des tableaux :

Tableau I	: Première étape de la méthodologie de groupage	53
Tableau II	: Troisième étape de la méthodologie de groupage	54
Tableau III	: Valeur du facteur de sécurité en fonction de la forme pharmaceutique	60
Tableau IV	: Limites de contamination des surfaces en cours d'activité	62
Tableau V	: Niveau de criticité des équipements	64
Tableau VI	: Criticité globale des équipements	64
Tableau VII	: Importance des prélèvements à effectuer en fonction de la criticité de l'équipement	65
Tableau VIII	: Avantages et inconvénients des différentes méthodes de prélèvement	68
Tableau IX	: Comparaison des différentes analyses physicochimiques	72
Tableau X	: Caractéristiques des différents modes de prélèvements	73
Tableau XI	: Comparaison des différentes analyses microbiologiques	74
Tableau XII	: Valeurs d'évaluation de la sévérité	87
Tableau XIII	: Valeurs d'évaluation de l'occurrence	87
Tableau XIV	: Valeurs d'évaluation de la détection	87
Tableau XV	: Echelle de priorité de risque	88
Tableau XVI	: Trame du tableau AMDEC	89
Tableau XVII	: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de la qualification du personnel.....	92
Tableau XVIII	: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de la qualification de l'équipement/matière	93
Tableau XIX	: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de validation des procédures d'analyse	94

Tableau	XX	: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de validation de la procédure de nettoyage.....	94
Tableau	XXI	: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape du choix du produit "pire cas"	95
Tableau	XXII	: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de détermination des critères d'acceptation/ contamination.....	96
Tableau	XXIII	: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de détermination des zones critiques de l'équipement à nettoyer.....	97
Tableau	XXIV	: Résultats de l'AMDEC sur l'étape du plan d'échantillonnage.....	98
Tableau	XXV	: Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de détermination de la durée de validité du nettoyage	103
Tableau	XXVI	Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape : Conditions de revalidation.....	104
Tableau	XXVII	: Nombre de modes de défaillances relevés, de causes et conséquences potentielles, par étape du procédé	105
Tableau	XXVIII	: Niveau de criticité des modes de défaillances relevés	106
Tableau	XXIX	: Répartition de la criticité des modes de défaillances par étape du procédé	107
Tableau	XXX	: Nombre de modes de défaillances en fonction des 5M	108
Tableau	XXXI	: Niveau de criticité des modes de défaillances en fonction des 5M	109
Tableau	XXXII	: Nombre de modes de défaillances par étape du procédé et en fonction des 5M	110

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE	3
GESTION DES RISQUES QUALITE ET NOTION DE VALIDATION DU NETTOYAGE D'UN EQUIPEMENT EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	3
1. La qualité en industrie pharmaceutique.....	4
1.1. La notion de qualité en industrie pharmaceutique.....	4
1.1.1. Quelques définitions de la qualité	4
1.1.2. Le management de la qualité	6
1.1.3. L'Assurance de la qualité.....	7
1.2. Cadre réglementaire en termes de qualité.....	8
1.2.1. Les normes ISO	8
1.2.2. Les normes ICH	9
1.2.3. Les Bonnes Pratiques de fabrication BPF	10
2. La gestion des risques qualité en industrie pharmaceutique.....	11
2.1. Notion de risque	11
2.2. La gestion des risques qualité	12
2.2.1. Objectifs de la gestion des risques.....	12
2.2.2. Principes de la gestion des risques	13
2.2.3. Applications de la gestion de risque Qualité	14
2.3. L'analyse des risques qualité	17
2.3.1. Objectifs de l'analyse des risques qualité	18
2.3.2. Principes de l'analyse des risques qualité.....	19
2.3.3. Méthodologie générale d'une analyse de risque	19
2.3.4. Outils d'analyse des risques.....	21
3. La validation du nettoyage en industrie pharmaceutique	39
3.1. Notion de nettoyage	39
3.1.1. Définition	39
3.1.2. Intérêt du nettoyage.....	39

3.2.	Notion de validation.....	39
3.2.1.	Définition	39
3.2.2.	Intérêts de la validation.....	40
3.3.	Notion de validation du nettoyage en industrie pharmaceutique	41
3.3.1.	Définition	41
3.3.2.	Objectifs de la validation du nettoyage.....	41
3.3.3.	Acteurs de la validation du nettoyage.....	42
3.3.4.	Surface concernée par la validation du nettoyage	44
3.3.5.	Les différents types de validation.....	44
3.3.6.	Les bases réglementaires en vigueur.....	45
3.3.7.	Méthodologie de la validation du nettoyage.....	47
3.3.7.1.	Pré-requis à la validation du nettoyage	47
3.3.7.2.	Stratégie de validation	52
3.3.7.2.1.	Méthode de groupage	53
3.3.7.2.2.	Sélection des contaminants à rechercher.....	57
3.3.7.2.3.	Les critères d'acceptation	58
3.3.7.2.4.	Criticité du matériel/équipement	63
3.3.7.2.5.	Nombre de points à prélever.....	65
3.3.7.2.6.	Plan d'échantillonnage	66
3.3.7.2.7.	Méthodes d'analyse	72
3.3.7.2.8.	Détermination du nombre d'essai	75
3.3.7.2.9.	Validité du nettoyage.....	75
3.3.7.2.10.	Revalidation	77
3.3.7.3.	Documentation de la validation du nettoyage.....	77
	PARTIE PRATIQUE.....	80
	APPLICATION DE L'AMDEC A LA VALIDATION DU NETTOYAGE D'UN EQUIPEMENT	80
1.	MATERIELS ET METHODES.....	82
1.1.	Lieu de l'étude : présentation des laboratoires Maphar.....	82
1.2.	Méthodologie de travail.....	83

1.2.1.	Sujet et choix des outils de l'étude.....	83
1.2.2.	Déroulement de l'AMDEC.....	85
2.	RESULTATS.....	91
2.1.	Le tableau AMDEC	91
2.1.1.	Pré-requis à la validation du nettoyage	92
2.1.1.1.	Qualification du personnel.....	92
2.1.1.2.	Qualification de l'équipement/matière	93
2.1.1.3.	Validation des procédures d'analyse.....	94
2.1.1.4.	Validation de la procédure de nettoyage	94
2.1.2.	Mise en place et Exécution de la stratégie de validation du nettoyage	95
2.1.2.1.	Choix du produit "pire cas"	95
2.1.2.2.	Détermination des critères d'acceptation/ contamination	96
2.1.2.3.	Détermination des zones critiques de l'équipement	97
2.1.2.4.	Plan d'échantillonnage : prélèvements - analyses - taux de recouvrement	98
2.1.2.5.	Durée de validité du nettoyage	103
2.1.2.6.	Conditions de revalidation	104
2.2.	Répartition du nombre de « modes de défaillances- causes- effets » pour chaque étape du procédé	105
2.3.	Répartition des modes de défaillances en fonction du niveau de criticité	106
2.4.	Répartition des modes de défaillances en fonction de leur niveau de criticité par étape du procédé	107
2.5.	Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M.....	108
2.6.	Répartition des modes de défaillances en fonction de leur niveau de criticité et des 5M	109
2.7.	Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M et des étapes du procédé.....	110
3.	ANALYSE ET DISCUSSION	113
3.1.	Modes de défaillances relevés	113
3.2.	Répartition des modes de défaillances relevés le long du procédé de validation du nettoyage	114

3.3.	Criticité des modes de défaillances relevés (critères de cotations, criticités relevées)	114
3.4.	Modes de défaillances et 5M	115
3.5.	Actions correctives et préventives proposées	116
3.6.	AMDEC : intérêts, limites.....	118

INTRODUCTION



La qualité joue un rôle majeur dans le secteur de l'industrie pharmaceutique. Pour être compétitive, une industrie pharmaceutique doit gagner la confiance de ses clients et des autorités réglementaires en garantissant des produits de la qualité et de la sécurité requises pour leur emploi.

Le niveau d'exigence de la qualité requise pour les produits de santé continue de croître au fur et à mesure de l'évolution des connaissances scientifiques, dans le but de garantir l'absence de risque lié au produit. Seul un système d'assurance de la qualité intégrant la gestion des risques et une traçabilité totale des opérations, peut aujourd'hui autoriser la libération d'un produit sur le marché.

A cet effet, tout site pharmaceutique dispose de nos jours d'un département spécifique chargé de mettre en place la politique qualité et de veiller à son application au sein du site.

La gestion des risques tient une grande place dans la politique qualité d'un site pharmaceutique. Elle permet de maîtriser les risques qualité liés aux diverses activités de l'entreprise et de garantir la qualité des produits tout en contrôlant les coûts. La maîtrise des risques passe obligatoirement par l'identification et l'analyse de ces risques.

L'objectif de notre travail est de donner, dans un premier temps, un aperçu du concept d'analyse des risques qualité en industrie pharmaceutique ; puis dans une seconde partie, nous ferons une démonstration pratique par l'application d'un outil d'analyse de risque, l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur criticité) à la validation du nettoyage d'un équipement au niveau du site pharmaceutique industriel de Maphar Zenata.

PARTIE THEORIQUE



GESTION DES RISQUES QUALITE ET NOTION DE VALIDATION DU NETTOYAGE D'UN EQUIPEMENT EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1. La qualité en industrie pharmaceutique

1.1. La notion de qualité en industrie pharmaceutique

De nos jours, la majorité des entreprises adoptent une stratégie basée sur la qualité, ceci dans le but de satisfaire les clients en fabriquant un produit répondant à leurs exigences, tout en préservant les intérêts de l'entreprise.

La mise en place d'un système de management de la qualité (SMQ) permet d'atteindre cet objectif.

1.1.1. Quelques définitions de la qualité

Selon l'AFNOR (ISO 8402), la qualité est « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ».[1]

La norme ISO précise également qu'il s'agit de « l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs. »

Pour J.M. JURAN, auteur du Quality Control Handbook, la qualité se définit comme étant non seulement « l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs », mais aussi par « l'aptitude à l'emploi » et par « la conformité aux spécifications » [2]. Ces deux composantes de la qualité conduisent à distinguer ce que devraient être les caractéristiques d'un produit :

- des caractéristiques fonctionnelles, qui définissent le produit ou service en termes de fonction à remplir, pour la satisfaction de l'utilisateur, et auxquelles celui-ci s'intéresse ;

- des caractéristiques de conformité, à la spécification descriptive, qui doivent être respectées par les producteurs ou les prestataires pour que le produit ou service ait

les caractéristiques fonctionnelles voulues, mais auxquelles ne s'intéresse pas directement l'utilisateur.

Dans son essai « La Qualité » [3], Lucien CRUCHANT déclare : « la Qualité n'est pas la performance maximale, le luxe, haut de gamme : c'est la réponse ajustée et économique à un besoin donné. »

La qualité pharmaceutique s'est fortement inspirée de l'AFNOR puisqu'elle se décline comme la somme de tous les facteurs et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui le rende apte à satisfaire un besoin prédéterminé. [4]

Selon la Pharmaceutical Manufacturers Association (P.M.A.) [5], « la qualité des médicaments et produits apparentés est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité, l'acceptabilité du produit. »

Ainsi, un médicament doit donc être avant tout sans danger pour le patient, efficace et assurer le confort du malade lors de son administration.

Afin de garantir ces conditions, la qualité d'un médicament est clairement définie dans son dossier d'A.M.M. (Autorisation de Mise sur le Marché).

Sur le plan technique, la qualité d'un médicament est déterminée par son efficacité, sa sécurité et ses possibilités d'application. Elle comprend :

- la qualité de conception
- la qualité de l'exécution
- la qualité de suivi.

1.1.2. Le management de la qualité[6]

Le management de la qualité est défini par la norme ISO 9000 : 2000 comme « un ensemble d'activités coordonnées pour orienter et contrôler un organisme en matière de qualité ».

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication BPF [7], « la gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. ».

Le système de management de la qualité (SMQ) traduit une nouvelle organisation de l'entreprise où la qualité devient l'élément de management. Il repose sur l'ensemble des directives de prise en compte et de mise en œuvre de la politique qualité, nécessaires à la maîtrise et à l'amélioration des divers processus d'une organisation.

Les objectifs du SMQ sont doubles : garantir la qualité du produit et accroître la satisfaction des clients. Cela impose l'engagement formel de la Direction ainsi que du personnel de l'entité, par l'instauration de relations mutuelles bénéfiques entre l'organisme et les clients, mais aussi les autres parties intéressées (fournisseurs, partenaires, actionnaires, institutions,...).

Le management de la qualité repose sur huit principes[8] permettant de faciliter la réalisation des objectifs « qualité » :

- i. L'orientation client de l'organisation ;
- ii. Le leadership ;
- iii. La participation du personnel ;
- iv. L'orientation processus de l'organisation ;
- v. L'approche systémique du management ;

- vi. L'amélioration continue ;
- vii. La prise de décision factuelle ;
- viii. La relation mutuellement bénéfique avec les fournisseurs ;

1.1.3. L'Assurance de la qualité

L'Assurance de la Qualité est définie comme la « partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites », dans la norme ISO 9000 : 2000.

Selon les BPF [7], un système d'Assurance de la Qualité approprié à la fabrication des médicaments doit notamment pouvoir garantir que des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des produits de conditionnement soient corrects.

L'Assurance Qualité est donc une démarche visant l'amélioration de la qualité par la détection ou l'éviction des erreurs, leur correction, et l'élimination des causes de récurrences.

Par souci de simplification, l'amélioration de la qualité a souvent été décrite comme un processus suivant un cycle, illustré par la roue de Deming, ou cycle PDCA.

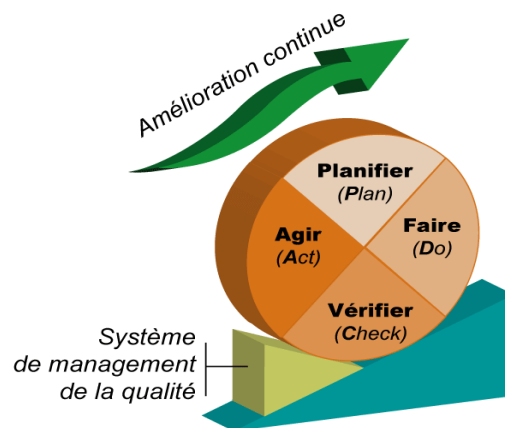


Figure 1 : La roue de Deming[9]

Par PDCA, on entend :

- Plan: préparer, planifier ;
- Do : développer, réaliser, mettre en œuvre ;
- Check : contrôler, vérifier ;
- Act : agir, ajuster, réagir.

1.2. Cadre réglementaire en termes de qualité

1.2.1. Les normes ISO[10,11]

L'ISO(International Organization for Standardisation), en français, « Organisation Internationale de Normalisation » est une organisation non gouvernementale dont l'objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant aux secteurs industriels, techniques et économiques.

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les séries ISO 9000:2000 et ISO 9000:2008. Il s'agit des normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004.

- La norme **ISO 9000« Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire »** expose les principes essentiels qui sous-tendent le management de la qualité et définit le vocabulaire utilisé dans toutes les normes de la famille ISO 9000.
- La norme **ISO 9001 « Système de management de la qualité - Exigences »** : spécifie les exigences fondamentales se rapportant à un système de management de la qualité auxquelles un organisme doit satisfaire pour démontrer son aptitude à fournir régulièrement des produits (terme englobant les services) qui améliorent la satisfaction des clients tout en étant conformes aux exigences légales et réglementaires applicables.

Elle est le référentiel pour une certification, qui aboutit à un document certifiant que le système de management de la qualité d'un organisme est conforme à la norme.

- La norme **ISO 9004 «Systèmes de management de la qualité - Lignes directrices pour l'amélioration des performances»**: cette norme donne des conseils sur une gamme plus large d'objectifs de système de management de la qualité que ne le fait l'ISO 9001, notamment pour l'amélioration continue des performances globales, de l'efficacité et de l'efficience d'un organisme, ainsi que de la satisfaction des clients et des autres parties intéressées ; elle n'est pas destinée à être utilisée pour la certification ou à des fins contractuelles.

1.2.2. Les normes ICH

La Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (ICH) a été créée en 1990 par les autorités de réglementation pharmaceutique et les laboratoires pharmaceutiques de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis dans le but de définir les normes à appliquer pour la mise au point des nouveaux médicaments. L'ICH est une initiative tripartite regroupant 17 pays à revenus élevés. A ce jour, elle a publié plus de 45 directives qui précisent les conditions techniques à respecter pour des étapes spécifiques du processus d'homologation des médicaments. Ces directives ont été élaborées par des groupes de spécialistes délégués par les autorités de réglementation pharmaceutique et par l'industrie pharmaceutique des pays membres de la Conférence. Chaque directive reflète un haut niveau scientifique, à l'avant-garde de la technologie.[12]

La ligne directrice ICH Q10 [13], plus précisément, propose un système de management permettant d'orienter et de contrôler une société pharmaceutique en

matière de qualité. Il introduit de façon formelle l'amélioration continue, l'engagement de la direction, la maîtrise des modifications, la maîtrise de la connaissance, et la gestion de la qualité.

L'ICH Q10 décrit les quatre éléments du système qualité :

- Performance des processus et système de suivi de la qualité du produit.
- Actions correctives et actions préventives (CAPA).
- Système de gestion des changements.
- Revue de direction de la performance des processus et de la qualité des produits.

L'ICH Q10 permet également la mise en œuvre efficace des systèmes de gestion des risques qualité dont un modèle est décrit dans l'ICH Q9 « Quality Risk Management ».

1.2.3. Les Bonnes Pratiques de fabrication BPF[7]

Afin de garantir un produit de qualité, les établissements autorisés doivent produire des médicaments selon les bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Les BPF sont la traduction de leur équivalent américain, les Good Manufacturing Practice (GMP). Elles ont été mises en place en France en 1978 et au Maroc par la circulaire N°36 du Ministère de la santé publique en 1995. Elles donnent les directives à suivre pour garantir la qualité du produit.

Constitué de 9 chapitres, le texte des BPF est opposable et rassemble toutes les exigences qui doivent être appliquées par les industries pharmaceutiques :

- Gestion de la qualité
- Personnel
- Locaux et matériels

- Documentation
- Production
- Contrôle de la qualité
- Activités externalisées
- Réclamations et rappels de médicaments
- Auto-inspections

A chaque nouvelle version, des annexes sont progressivement ajoutées.

2. La gestion des risques qualité en industrie pharmaceutique

2.1. Notion de risque

Il existe de nombreuses définitions du mot risque. Dans les dictionnaires, le risque est « un danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé »[14], ou encore un « danger éventuel plus ou moins prévisible »[15].

Le risque est aussi considéré comme la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de sa gravité. [16]

Il peut être également défini comme : [17]

- une situation non souhaitée ayant des conséquences négatives résultant de la survenue d'un ou plusieurs événements dont l'occurrence est incertaine ;
- tout événement redouté qui réduit l'espérance de gain et/ ou d'efficacité dans une activité humaine.

Dans le monde de l'industrie pharmaceutique, les risques doivent être maîtrisés pour assurer la qualité des produits et la sécurité des patients, mais aussi pour des raisons réglementaires et économiques. On parle alors de la gestion ou du management des risques.[18]

2.2. La gestion des risques qualité

La gestion des risques qualité fait partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace. Elle peut fournir une approche proactive pour identifier, évaluer scientifiquement et pour contrôler des risques potentiels de qualité tout au long du cycle de vie du produit.

La Gestion de Risque Qualité a été développée dans les textes de l'ICH Q9 « Quality Risk Management ». [16]

Les textes indiquent que l'application de la gestion de risque est « optionnelle », mais peut entraîner de nombreux bénéfices si elle est utilisée correctement.

La qualité du produit « médicament » devant être maintenue tout au long de son cycle de vie, le texte précise que l'approche n'est pas uniquement dédiée à l'environnement de la production pharmaceutique; elle est également applicable au développement et à la préparation du module Qualité du dossier d'enregistrement.

D'autre part, le texte constitue un support pour les autorités compétentes dans l'évaluation de la partie qualité du dossier d'AMM et lors des inspections des établissements pharmaceutiques.

Enfin, l'ICH Q9 présente les principes et les outils pouvant être utilisés dans la gestion de risque qualité dans les différents domaines de son champ d'application.

2.2.1. Objectifs de la gestion des risques[17]

La démarche de gestion des risques vise à concilier la prise de risque avec la maîtrise des dangers qui l'accompagnent et donc à rendre le risque acceptable. Elle recherche un équilibre entre le bénéfice attendu et le risque accepté. Trop peu de risques acceptés ou trop de risques acceptés menacent la qualité des résultats.

Différents objectifs peuvent être assignés à la gestion des risques selon le contexte et le domaine d'activité :

- la sécurité des personnes : clients ou usagers, personnel, personnes situées dans l'environnement. La maîtrise du risque écologique et la protection de l'environnement peuvent être intégrées dans cette catégorie d'objectifs ;
- la sécurité financière et la pérennité de l'entreprise. L'optimisation des coûts générés par la prévention des risques est également un objectif recherché ;
- la préservation de l'image et de la réputation de l'entreprise : l'atteinte à la réputation de l'entreprise, à son image, est un risque majeur. On peut alors définir ce risque comme ce qui affecte la confiance à long terme des parties prenantes (fournisseurs, clients, salariés, actionnaires) ;
- la sécurité juridique : les professionnels savent que leur responsabilité pénale personnelle ou celle de l'entreprise elle-même peut être engagée lorsqu'un dommage se produit. Apporter la preuve au juge que des mesures de prévention et de gestion des risques avaient été mises en place permet aux professionnels d'assurer qu'ils ont bien respecté les réglementations en vigueur ;
- l'assurabilité, c'est - à- dire la possibilité de contracter une assurance à un coût raisonnable. La mise en place d'un dispositif de gestion des risques constitue un élément favorable pour maintenir l'assurabilité d'un établissement.

2.2.2. Principes de la gestion des risques[19]

La gestion des risques qualité repose sur deux grands principes :

- **L'évaluation des risques qualité** basée sur la connaissance scientifique et qui est étroitement liée à la protection des patients ;

- **La maîtrise des risques** : on entend par maîtrise le degré d'effort, de formalisation et de documentation qui doit être adapté en fonction du niveau du risque.

L'évaluation des risques qualité se fait au travers d'une analyse des risques. Cette analyse des risques va permettre d'identifier les paramètres critiques d'un procédé ou de l'équipement étudié. Un paramètre critique est défini comme un paramètre dont toute variation peut influencer notablement la qualité du produit.

La maîtrise des risques d'un procédé ou d'un équipement, c'est avoir étudié l'ensemble des paramètres critiques de celui-ci, avoir défini des limites à ces paramètres de manière à obtenir un produit reproductible et de qualité attendue.

Selon les autorités réglementaires, chaque étape d'un procédé de fabrication en milieu pharmaceutique doit être validée, maîtrisée et contrôlée. Les paramètres critiques des différentes étapes du procédé doivent être recherchés, maîtrisés et faire l'objet d'une surveillance. Si les risques ont été étudiés et maîtrisés aux différents stades de fabrication des médicaments, le risque pour le patient sera alors minimisé.

2.2.3. Applications de la gestion de risque Qualité[16]

➤ En management de la qualité

Dans la gestion des défauts qualité, une analyse des risques apporte les bases pour identifier, évaluer et communiquer les impacts potentiels sur la qualité du produit lors des investigations (les déviations en production, les OOS, les réclamations clients, etc.). Elle est également appliquée dans l'interprétation des indicateurs qualité et les données des tendances dans la revue qualité produit.

Appliqué aux formations, l'outil peut être utilisé pour identifier la formation, l'expérience, les qualifications et les habilités physiques nécessaires au personnel pour effectuer une opération donnée sans impact sur la qualité du produit.

Dans la documentation, la gestion de risque permet la revue des conformités avec les réglementations en vigueur à travers le développement des procédures internes de l'entreprise.

➤ **En audits et/ou inspections**

La gestion de risque qualité peut être utilisée pour définir la fréquence et les périmètres des audits internes et externes. Elle prend en considération les facteurs suivants :

- les exigences réglementaires existantes ;
- les statuts de conformité et l'historique de l'entreprise ou des locaux ;
- la complexité des sites ;
- la complexité des procédés de fabrication ;
- la complexité des produits et leur importance thérapeutique ;
- le nombre des défauts qualité (ex : les rappels de lot) ;
- les conclusions des audits précédents ;
- les changements majeurs (personnel clé, locaux et équipements, procédés) ;
- l'expérience dans la fabrication du produit (volume, nombre de lot, fréquence);
- les résultats des tests du laboratoire de contrôle.

➤ **En développement**

Les analyses des risques sont appliquées dans les activités de développement de formulation et des procédés de fabrication.

- Evaluation des propriétés physicochimiques des matières premières, (excipients, solvants, API, articles de conditionnement, etc.). Cette évaluation permet d'améliorer la connaissance du produit en se basant sur le choix des

propriétés des matières premières (granulométrie, hygrométrie, écoulement,...).

- Réduction des variabilités des attributs qualité du produit et donc diminuer les défauts qualité.
- Définition des paramètres cibles à étudier selon une approche de type plan d'expérience.
- Application dans la détermination des paramètres critiques et des tests de contrôles.
- Evaluation du besoin en études complémentaires (ex : bioéquivalence, stabilité) relatives à la transposition d'échelle et les activités de transfert technologique.

➤ **En validation des procédés**

L'utilisation de cette approche en validation complète son application en développement produit.

En effet, elle est utilisée pour distinguer entre les étapes critiques et non critiques du procédé de fabrication et pour déterminer l'envergure de l'échantillonnage, le monitoring et les revalidations.

On voit bien l'utilité d'employer une analyse des risques pour confirmer les paramètres critiques, les contrôles de routines et les tests additionnels pour pallier les risques identifiés durant le processus. En effet, le niveau de criticité des risques identifiés préalablement permet de définir les actions nécessaires au contrôle du procédé.

Dans un contexte d'optimisation, l'analyse des risques peut être utilisée dans l'évaluation des fréquences et des degrés des contrôles en cours de fabrication; en

d'autres termes, la justification rationnelle de la réduction de tels contrôles, quand elle est possible, se fait par le billet d'une analyse des risques.

Une démarche d'analyse des risques produit / procédés combinée à un historique de validation et des données de la Revue Qualité Produit, peut être présenté lors des inspections comme outil puissant d'évaluation du statut validé des procédés de fabrication.

Enfin pour le contexte réglementaire, l'annexe 15 des BPF présente le concept comme suit :

« (...) En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. (...) Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation ».

Les recommandations des autorités dans ce sens, ont permis aux industriels d'initier la pratique de la gestion de risques qualité dans ses divers champs d'application.

2.3. L'analyse des risques qualité

L'analyse des risques fait partie intégrante de la gestion de risque. Elle permet, après identification des risques liés à un produit ou un procédé, de quantifier leurs importances et donc déduire leurs degrés de criticité.

L'analyse des risques est un processus qualitatif et quantitatif qui relie la probabilité d'occurrence à la gravité. Dans certains outils de gestion de risque, la détectabilité intervient aussi comme facteur d'estimation.[16]

L'évaluation des risques qualité devrait être basée sur des connaissances scientifiques et est étroitement liée à la protection du patient comme finalité. Le niveau d'effort fourni et la documentation relative au processus sont alignés au niveau du risque

identifié. Ainsi, on voit ressortir à travers ces deux principes les critères d'évaluations des risques et leurs criticités.

Afin de développer une méthodologie systématique de gestion de risque, l'ICH Q9 propose une structure du processus d'initiation et de déroulement d'une telle approche.

Cette structure inclut la définition du champ d'application de l'analyse, la sélection de l'équipe qui conduira l'analyse et la sélection de l'outil d'évaluation des risques

Le choix de l'outil d'analyse dépend de la manière d'explorer les défaillances dans le temps. Si le processus consiste à analyser une défaillance avant qu'elle se produise, l'outil choisi aura la réponse à la question suivante : « Que va-t-il arriver si cette défaillance survient ? » [20].

C'est en quelque sorte une analyse d'impact d'un facteur donné. Ce type de raisonnement est inductif et les outils adaptés à cet usage seront par exemple l'AMDEC, l'APR, ... etc.

Si le regard sur la défaillance se porte après qu'elle se produise, l'outil choisi est déductif puisqu'il répond à la question suivante : « qu'est ce qui a causé cette défaillance ? » [20]. Dans ce cas-là, d'autres outils sont employés, par exemple, les arbres décisionnels.

2.3.1. Objectifs de l'analyse des risques qualité[21]

L'analyse des risques qualité visent les objectifs suivants :

- ✓ Comprendre les événements : systèmes, produits, procédés, équipements...
- ✓ Evaluer les risques (criticité et acceptabilité) ;
- ✓ Prévenir et améliorer en priorisant les actions préventives et correctives, et en contrôlant leur efficacité ;

- ✓ Documenter l'analyse ;
- ✓ Communiquer l'analyse.

2.3.2. Principes de l'analyse des risques qualité[21]

Plusieurs principes sont rattachés à l'analyse des risques qualité en industrie pharmaceutique :

- L'évaluation des risques qualité doit être basée sur des méthodes scientifiques et la connaissance du procédé en ayant pour objectif la protection du patient ;
- le niveau d'effort fourni, la formalisation et la documentation du processus de gestion des risques doit être à la mesure du niveau de risque ;
- Le sujet doit être bien défini et le contexte précisé ;
- Le travail se fait en équipe afin de faciliter le partage du savoir et de l'expérience qui sont les points clé d'une analyse réussie ;
- L'analyse de risque peut être menée de façon réactive : le but est alors de déterminer les causes d'un évènement, d'évaluer les risques et de définir les actions correctives et/ou préventives ; Ou l'analyse peut être menée de façon proactive : le but est alors d'analyser les signaux afin d'identifier les risques potentiels et de mettre en place des actions préventives.

2.3.3. Méthodologie générale d'une analyse de risque

La démarche générale d'une analyse de risque répond aux questions suivantes[18] :

- Quels sont les dommages possibles ?
- Quelles sont les sources de danger et évènements redoutés qui peuvent générer ces dommages ?
- Dans quelle(s) situation(s), cet évènement redouté peut-il potentiellement se produire ?

- Quelles sont les causes qui sont à l'origine de l'apparition de ces situations dangereuses ?
- Existe-t-il des barrières permettant d'éviter l'événement redouté ?

La méthodologie comprend plusieurs étapes [21]:

- **Etape 1** : constitution d'une équipe pluridisciplinaire afin de faciliter la recherche d'idées et de partager l'expérience et la connaissance ; l'équipe a à sa tête un leader qui est chargé d'expliquer les objectifs, étapes, outils et d'aider l'équipe dans le déroulement de l'analyse ; le leader doit également s'assurer que l'analyse est correctement menée ; il est aussi chargé du suivi des réunions (compte-rendu, questions, documentation, suivi des actions) ;
- **Etape 2** : l'explication claire du sujet et la délimitation du contexte de l'analyse : présentation des objectifs et validation commune de la compréhension du sujet ;
- **Etape 3** : le choix de l'outil d'analyse opportun, c'est-à-dire le plus adapté aux objectifs de l'analyse ;
- **Etape 4** : l'identification et la priorisation des risques en prenant en compte les facteurs humains affectant la perception des risques (habitudes, empirisme, intuitions, excès de confiance, entêtement, affectifs,...) ;
- **Etape 5** : la réduction et la maîtrise du risque : définition du plan d'action par l'équipe après avoir identifié les barrières permettant le blocage du risque, détermination du risque résiduel, communication de l'évaluation des risques, de l'acceptation et du plan d'action retenu ;
- **Etape 6** : contrôle de l'efficacité des actions correctives et préventives CAPAs : évaluation des effets potentiels des actions ; documentation d'une revue d'efficacité et évaluation finale;

- **Etape 7** : documentation formelle de l'analyse afin de capitaliser l'expérience (sujet, objectifs, composition de l'équipe, planning des réunions, méthodes et outils utilisés, évaluation initiale et plan d'action, revue d'efficacité et évaluation finale).

2.3.4. Outils d'analyse des risques

Plusieurs outils sont cités dans les textes ICH Q9 [16] et sont utilisés en industrie pharmaceutique pour différentes applications.

Ces outils peuvent être adaptés en fonction de leur utilisation et peuvent être combinés entre eux pour plus de flexibilité dans l'application des principes de la gestion de risque qualité. [16]

Elles permettent d'organiser les données et de simplifier la prise de décision lors d'une analyse de risques.

Dans la partie suivante, nous développerons les principes et objectifs de plusieurs outils d'analyse pouvant être utilisés en industrie pharmaceutique.[21, 22, 23]

a. Le diagramme de flux ou logigramme ou cartographie procédé

Cet outil permet la représentation d'un procédé de façon simple et claire. Le découpage du procédé en étapes fonctionnelles facilite la vision globale de celui-ci et sa communication ; il permet également la formation des utilisateurs en incorporant des informations clés au diagramme.

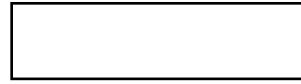
La représentation s'appuie sur les étapes fonctionnelles reliées entre-elles par une seule flèche ; les limites du procédé sont également indiquées : début et fin.

Chaque étape est représentée par un symbole :

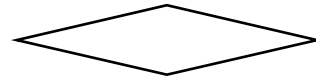
Début et fin du processus



Action du processus



Choix



Document produit ou qui sert à l'action



Lien entre deux actions



Fait référence à un autre processus



Ensuite, il faut vérifier le flux défini :

- ✓ Le processus décrit correspond-t-il au processus prédéfini ?
- ✓ Le processus décrit est-il le processus utilisé en routine ?
- ✓ Il est également important de noter ce qui est redondant et d'ajouter ce qui manque ;
- ✓ Ne pas oublier les références : titre, date, rédacteur.

b. Le questionnaire

C'est l'un des outils de base de la qualité. Il permet la collecte de données et leur exploitation de façon simple et rapide.

Le questionnaire est un outil de diagnostic élaboré en fonction de l'objectif recherché : recueil des données ou enquête.

Les questions ne doivent pas être ambiguës ; la réponse attendue est : une affirmation/négation ou encore, une valeur, une observation, un choix parmi plusieurs propositions.

c. Le Brainstorming ou remue-ménages

Le brainstorming est une méthode collective de recueil d'idées ayant pour but d'identifier les critères, causes, conséquences ou encore solutions relatifs à un sujet donné.

Il s'agit de faire exprimer par un groupe de personnes, un maximum d'idées ou d'opinions sur un sujet donné. La méthode comprend plusieurs étapes :

- **Etape 1** : la constitution d'un groupe composé d'un animateur et de participants, tout en n'excédant pas dix personnes ; l'animateur se charge de définir et de présenter précisément le sujet afin de lever toute ambiguïté ;
- **Etape 2** : elle consiste en la collecte des idées, réflexions, commentaires ; cela peut se faire selon deux approches :
 - ✓ Approche 1 : un échange verbal ; l'animateur écrit chaque idée sur un tableau ou une fiche afin de faciliter l'étape 3 ;
 - ✓ Approche 2 : chaque participant écrit ses idées en quelques minutes sur des fiches (une fiche par idée avec un minimum de mots) ; la présentation des idées se fait à tour de rôle ;
- **Etape 3** : elle consiste en le regroupement et l'analyse des différentes idées : par thèmes émergents de la discussion, ou encore par thèmes prédéterminés (approche 5 M : Main d'œuvre, Matériel, Milieu, Méthode, Matière).

- **Etape 4** : priorisation pour mise en action.

d. Le QQQQCCP

Le QQQQCCP est une technique de structuration de l'information qui permet de cerner le plus complètement possible un événement donné sur la base des questions : Quoi ? Qui ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ?

Cet acronyme correspond aux initiales des questions auxquelles on doit répondre. Ces questions sont ciblées sur les différentes composantes de l'évènement étudié :

- **Quoi ?**
 - ✓ De quoi s'agit-il ?
 - ✓ Qu'a-t-on observé ?
- **Qui ?**
 - ✓ Qui a constaté le problème ?
 - ✓ Qui fait quoi ?
 - ✓ Qui est concerné ?
- **Où ?**
 - ✓ Où cela s'est-il produit ?
 - ✓ Sur quel équipement ?
 - ✓ A quelle place dans le processus ?
- **Quand ?**
 - ✓ Quand le problème a-t-il été découvert ?
 - ✓ Depuis quand y-a-t-il ce problème ?
- **Comment ?**
 - ✓ Comment s'est produit le problème ?

✓ Avec quoi ?

- **Combien ?**
- **Pourquoi ?**

✓ Dans quel but ?

e. La méthode 5 M ou diagramme d'Ishikawa

La méthode 5M est un outil créé et diffusé par l'ingénieur japonais Ishikawa. Elle est également appelée diagramme en arêtes de poisson ou encore diagramme cause-effet.

Elle permet d'identifier les multiples causes possibles d'un problème et d'hierarchiser et organiser ces causes selon 5 catégories :

- Main d'œuvre : exécutants, services ;
- Méthode : correspond à la façon de faire : organisation, instructions, procédures ;
- Matériel : machines, équipements ;
- Milieu : environnement de travail ;
- Matière : consommables, produits, éléments à transformer dans le processus.

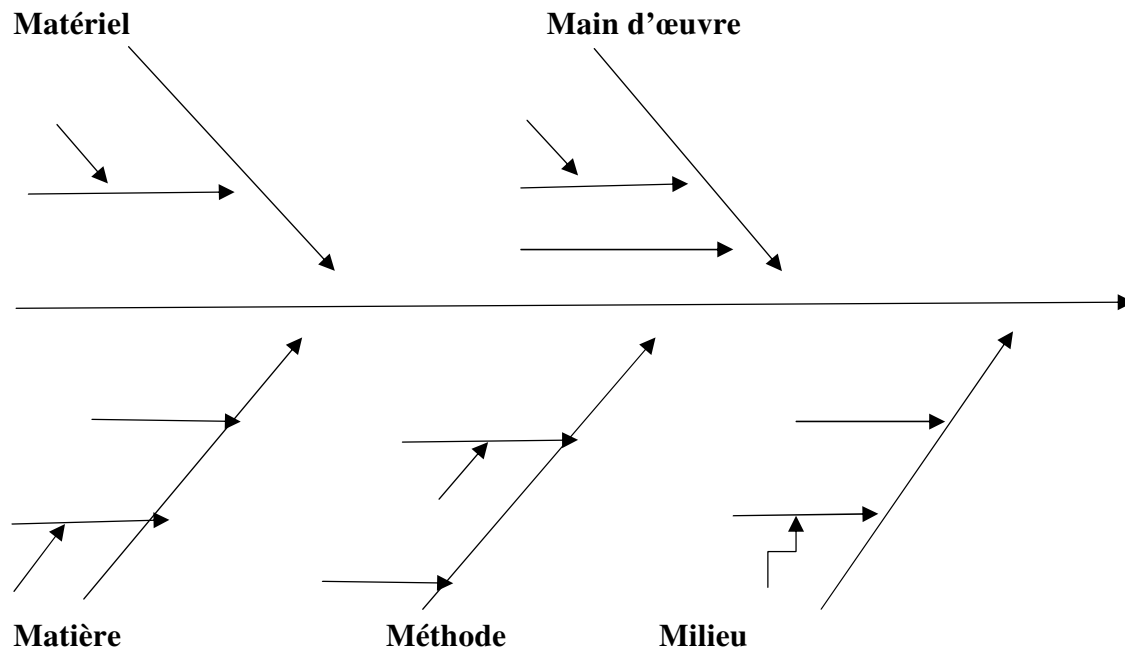


Figure 2 : Schéma d'un diagramme d'Ishikawa

A partir de l'événement observé (tête de poisson), on répond à la question : « quelles peuvent en être les causes ? ». Chaque réponse est ajoutée au diagramme selon le domaine concerné (arêtes de poisson). Pour chaque domaine, on identifie les sous-domaines correspondant au niveau de détail :

- Ligne centrale : effet
- Arêtes : causes principales
- Extensions : détails sur la cause.

Cette méthode s'est développée en incluant d'autres paramètres : on parle alors de 6M en incluant la Monnaie, et de 7M en incluant le Management.

f. La méthode du « Pourquoi »

Cet outil permet d'aller plus loin dans la recherche des causes d'une déviation et trouver la cause racine à l'origine du problème. Cette méthode se base sur la répétition de la question « Pourquoi ? » cinq fois.

Le brainstorming ou la méthode 5M ont permis de lister les causes possibles pour un problème. Les causes les plus probables vont être sélectionnées et testées sur le terrain. On vérifie ainsi qu'elles sont bien à l'origine du problème.

A partir de la cause réelle validée, le groupe de travail essaye de remonter à la cause racine en se posant la question « Pourquoi cette cause à l'origine du problème est-elle apparue ? ». En théorie, cette question devrait être posée cinq fois, mais en pratique, deux ou trois fois suffisent.

g. L'arbre de défaillance ou arbre des causes

Cet outil permet de déterminer l'enchaînement et les combinaisons d'événements pouvant conduire à un événement redouté.

Cette méthode suit une démarche structurée de haut en bas, en quatre étapes :

- **Etape 1** : elle consiste à définir le procédé, l'événement redouté ainsi que ses limites ;
- **Etape 2** : elle consiste en l'élaboration de l'arbre suivant la codification ;
- **Etape 3** : c'est l'étape de l'identification des événements élémentaires ou coupes minimales : combinaison des événements entraînant l'apparition de l'événement redouté ; l'événement élémentaire n'est pas réductible ;
- **Etape 4** : C'est l'exploitation de l'arbre : exploitation qualitative en déterminant les faiblesses du système et en posant les actions pour améliorer la fiabilité ; exploitation quantitative en évaluant la probabilité de survenue de

l'événement redouté à partir des probabilités d'occurrence des événements élémentaires.

h. La méthode 5 S (KAIZEN)

La méthode 5 S permet l'élimination des objets superflus et d'améliorer l'efficacité en maintenant un espace de travail optimisé.

Les cinq piliers du Kaizen sont les cinq règles japonaises : Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu et Shitsuke.

- **Seiri** (Débarrasser) : faire la différence entre le nécessaire et l'inutile puis se débarrasser de tout ce qui encombre le poste de travail ;
- **Seiton** (Ranger) : mettre les choses en ordre et couvrir les procédures nécessaires à cet effet, de façon à réduire les gestes inutiles et les pertes de temps ;
- **Seiso** (Nettoyer) : veiller à la propreté des lieux en éliminant les causes de salissures et de désordres ;
- **Seiketsu** (Conserver en ordre) : développer les habitudes et appliquer les règles qui permettent de garder le poste de travail en ordre ;
- **Shitsuke** (Respecter les règles) : encourager et soutenir le personnel à adopter et maintenir les bonnes pratiques.

Par l'application des règles ci-dessus, la méthode 5 S permet de réduire les risques et d'améliorer l'efficacité des actions entreprises.

i. L'arbre de décision

L'arbre des décisions aide à prendre une décision et à exploiter des données ; c'est une technique de simplification des décisions.

La méthode consiste à modéliser graphiquement un phénomène mesuré plus ou moins complexe, de façon simple à comprendre et à interpréter ; ce qui permet d'identifier la stratégie qui permet d'atteindre un objectif avec la probabilité la plus forte.

j. Le « Risk ranking and filtering »

Le « Risk ranking and filtering » est un outil d'analyse permettant d'identifier et d'évaluer les risques.

La méthode consiste à :

- Décomposer le risque global en composantes du risque afin d'identifier tous les paramètres et critères ;
- Evaluer l'ensemble des composantes et leur contribution individuelle afin d'estimer le risque global ;
- Lister les risques et pour chacun, identifier : la sévérité, la probabilité d'apparition, les moyens de détection et leur efficacité (maîtrise du procédé) ;
- Combiner ces facteurs pour les classer puis évaluer la priorité d'action ou l'acceptation du risque.

k. La méthode HAZOP (HAZard and OPerability)

La méthode HAZOP permet d'identifier les causes et conséquences de la dérive d'un paramètre de contrôle sur le fonctionnement et la sécurité.

Chaque dérive est identifiée pour le paramètre étudié et une déviation codifiée par un mot guide (Norme CEI 61882) ;

Le processus est étudié en analysant toutes les dérives possibles de chaque paramètre : identification des conséquences, évaluation des risques et sécurité existants, établissement du plan d'action si nécessaire.

l. La méthode « What if ? »

C'est une méthode dérivée de l'HAZOP. Elle se base sur le même principe que celle-ci, c'est-à-dire identifier et évaluer les dérives potentielles.

Elle demande l'intervention d'une équipe expérimentée. La génération des dérives se base sur des questions du type : « Que se passerait-il si ? ». Par exemple : « Que se passerait-il si le paramètre A suivait un comportement différent de celui attendu ? ».

m. L'APR (Analyse Préliminaire des Risques/dangers)

L'APR est une méthode d'analyse permettant d'identifier les risques/dangers potentiels (causes, effets, détection) afin de les réduire.

Elle peut être utilisée de façon déductive (cause d'une défaillance) ou inductive (effets d'une défaillance).

Elle fait appel à la connaissance d'experts, et aussi à des listes d'éléments et de situations dangereuses en fonction du domaine étudié.

Les informations recherchées sont : système et phase concernée, entités dangereuses et éléments causant une situation dangereuse, situation dangereuse et accident potentiel, effets et gravité, mesures préventives.

n. L'HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point)

L'HACCP est un outil d'analyse permettant d'identifier les points critiques de contrôle d'un procédé afin de prévenir, éliminer ou réduire tout danger biologique, microbiologique, chimique ou physique.

Une étape préliminaire permet de définir le sujet et ses limites, de présenter le produit, de décrire le procédé et d'en vérifier la cohérence sur le terrain.

La méthode suit ensuite une démarche en sept étapes :

- ✓ Identifier et analyser les dangers ;
- ✓ Déterminer les points critiques de contrôle ;
- ✓ Fixer les limites critiques ;
- ✓ Etablir les méthodes de surveillance ;
- ✓ Définir les actions correctrices ;
- ✓ Vérifier leur efficacité ;
- ✓ Documenter l'analyse.

o. Les outils statistiques

Les outils statistiques permettent, en suivant une démarche scientifique afin de trier les informations selon le but recherché, de :

- Détecter un changement dans un procédé ou un produit ;
- Détecter ou d'évaluer l'impact d'un changement (volontaire ou non) ;
- D'identifier et de contrôler ;
- D'analyser, contrôler et de vérifier l'efficacité : cartes de contrôle, analyse de tendances, analyse de distribution, boîte à moustaches.

Plus précisément :

- La méthode de Pareto ou des 80/20 permet la priorisation des causes ou du domaine d'investigation ;
- L'histogramme et l'analyse des tendances permettent de détecter ou de prévoir les défaillances par l'analyse a posteriori ;
- Les cartes de contrôle permettent de détecter ou de prévoir les défaillances par l'analyse a posteriori et /ou en cours ; elles permettent également de vérifier

un réglage, de contrôler la conformité d'une production, de conduire un procédé, ou encore de vérifier l'efficacité d'une mesure corrective;

p. L'AMDEC : analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leurs criticités

Nous nous attarderons plus longuement sur cet outil car il fera l'objet d'une application dans la partie pratique de notre travail.

L'AMDEC est l'acronyme de « Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leurs Criticités », en anglais FMECA qui signifie, « Failure Mode, Effects and Criticality Analysis ».

Cette technique a pour but d'étudier, d'identifier, de prévenir ou au moins de réduire les risques de défaillances d'un système, processus ou produit.

L'Association Française de Normalisation définit l'AMDEC comme « une méthode inductive qui permet de réaliser une analyse qualitative et quantitative de la fiabilité ou de la sécurité d'un système. »[24]

« L'AMDEC est une opération de contrôle. Elle permet de vérifier et d'évaluer les performances d'un système avant qu'il ne soit mis en œuvre. C'est une analyse préventive exercée aux étapes de la conception et de l'industrialisation. »[25]

L'AMDEC est donc une méthode prédictive, elle a pour objectifs : [26]

- ❖ D'identifier les causes et les effets de l'échec potentiel d'un procédé ou d'un moyen de production.
- ❖ D'identifier les actions pouvant éliminer (ou du moins réduire) l'échec potentiel.

La méthode consiste à examiner méthodiquement les défaillances potentielles des systèmes, leurs causes et leurs conséquences sur le fonctionnement de l'ensemble.

Après une hiérarchisation des défaillances potentielles, basée sur l'estimation de leur criticité, des actions préventives et/ou correctives sont déclenchées et suivies.

L'intérêt de la méthode est donc de faire apparaître des points critiques pour les éliminer ou envisager un mode de prévention. »[27]

❖ **Historique de l'AMDEC**

L'AMDEC a été créée aux USA par la société Mc Donnell Douglas en 1966. » [28]. Elle consistait à dresser la liste des composants d'un produit et à cumuler des informations sur les modes de défaillances, leurs fréquences et leurs conséquences. La méthode a été mise au point par la NASA et le secteur de l'armement sous le nom FMEA afin d'évaluer l'efficacité d'un système.

A la fin des années 70, la méthode fut largement adoptée par l'industrie automobile : Toyota, Nissan, Ford, BMW, Peugeot, Volvo, etc...

Puis elle s'est importée vers d'autres types d'industries : spatiale, mécanique, électronique, chimique, nucléaire, aéronautique et plus récemment dans l'industrie pharmaceutique et dans les services.

De nos jours, l'AMDEC est considérée comme un outil de la qualité totale pouvant s'adapter à tout type de secteur.

❖ **Les différents types d'AMDEC**

Il existe plusieurs types d'AMDEC dont les plus importants sont : [29]

- **L'AMDEC - organisation** : elle s'applique aux différents niveaux du processus des affaires : système de gestion, système d'information, système de production, système du personnel, système marketing, système finance et même l'organisation d'une tâche de travail.

- **L'AMDEC - produit** ou **AMDEC - projet** : elle s'applique à l'étude approfondie de la phase de conception d'un produit ou projet. Si le produit comprend plusieurs composants, on applique **l'AMDEC - composants**. L'AMDEC - produit analyse l'impact des défaillances d'un produit sur l'utilisation qui en est faite.
- **L'AMDEC - Processus** : elle s'applique à des processus de fabrication ; elle est utilisée pour analyser et évaluer la criticité de toutes les défaillances potentielles d'un produit engendrées par son processus. Elle peut-être aussi utilisée sur les postes de travail.[30]
- **L'AMDEC - moyen** : on identifie les défaillances du moyen de production dont les effets agissent directement sur la productivité de l'entreprise. Il s'agit donc de l'analyse des pannes et de l'optimisation de la maintenance.
- **L'AMDEC - service** : permet de vérifier que la valeur ajoutée réalisée dans le service correspond aux attentes des clients et que le processus de réalisation de service n'engendre pas de défaillances.[31]
- **L'AMDEC - sécurité** : dont le but est de réduire les risques liés à l'utilisation d'un moyen de production. Par exemple, l'évaluation des risques chimiques suite à l'exposition aux matières premières dans les différentes étapes d'un procédé quelconque.

❖ **Quelques définitions de termes relatifs à l'AMDEC[29]**

- **Le mode de défaillance** est la façon dont un produit, composant, ensemble, processus ou une organisation manifeste une défaillance ou s'écarte des spécifications.
- **Une cause de défaillance** est ce qui conduit à la défaillance ; on définit et décrit les causes de chaque mode de défaillance considérée comme possible pour pouvoir estimer la probabilité, en déceler les effets secondaires et prévoir des actions correctives.

- **Les effets d'une défaillance** sont les effets locaux sur l'élément étudié du système et les effets de la défaillance sur l'utilisateur final du produit ou service.

❖ **Déroulement d'une AMDEC**

La démarche de l'AMDEC se fait en huit étapes ; une phase préparatoire permet la collecte des données relatives à l'étude, la constitution d'un groupe de travail et la préparation des dossiers, tableaux, logiciels.

➤ **Etape 1 : constitution d'un groupe de travail[29]**

Il s'agit de constituer une équipe pluridisciplinaire qui sera chargée de réaliser l'étude. La présence d'un animateur bien formé aux techniques spécifiques de la démarche est essentielle au succès de l'application de l'AMDEC.

Une AMDEC est donc un travail de groupe. Elle fait appel à l'expérience des participants qui doivent être choisis pour représenter la totalité des activités contribuant à la qualité du produit à fabriquer.

Cette étape passe par la définition claire du champ d'application de l'analyse de risque.

La clé du succès de l'étude réside dans l'engagement total de ses membres et l'interaction entre ceux-ci. [32]

➤ **Etape 2 : l'analyse fonctionnelle[29]**

Une défaillance est la disparition ou la dégradation d'une fonction. Donc, pour trouver les défaillances potentielles, il faut connaître les fonctions.

Le but de l'analyse fonctionnelle est de déterminer de façon assez complète les fonctions d'un produit afin de faciliter la détermination des défaillances potentielle ;

Chaque fonction répond à la question «à quoi ça sert?» ; La réponse doit comprendre un sujet et un verbe (exemple : le rasoir rase, le couteau coupe » ;on peut alors facilement déterminer les défaillances potentielles : le rasoir ne rase pas, le couteau ne coupe plus.

➤ **Etape 3 : l'étude qualitative des défaillances**

Celle-ci consiste à identifier toutes les défaillances possibles, à déterminer les modes de défaillances, à identifier les effets relatifs à chaque mode, à analyser et à trouver les causes possibles et les causes les plus probables. Pour cela, on s'appuie sur l'analyse fonctionnelle qui aide ainsi à trouver en amont les causes et en aval les effets de chaque mode de défaillances.

➤ **Etape 4 : l'étude quantitative**

Le but de l'AMDEC est de faire ressortir les points critiques afin de les éliminer ou de prévoir un mode de prévention. La mise en évidence de ces points se fait selon certains critères dans une analyse quantitative. Celle-ci consiste en une estimation de l'indice de criticité de la défaillance en se basant sur certain critères qui sont le plus souvent : la fréquence d'apparition du mode de défaillance : « occurrence **O** », sa probabilité de non-détection : « détectabilité **D** » et enfin ses conséquences sur le client/utilisateur : « gravité **G** ».

Ces critères ne sont pas limitatifs, le groupe de travail peut définir d'autres critères plus judicieux par rapport au problème traité.[26]

Une des méthodes de cotation des risques consiste à définir des tables avec des plages d'indices (notes) pour chaque critère d'évaluation.

Le groupe discute des expériences passées en ce domaine et porte un jugement noté. La note est correcte quand elle fait l'unanimité entre les participants.

Une plage d'évaluation large oblige à plus de finesse dans l'analyse, ce qui peut donner lieu à des controverses au sein du groupe. [26]

L'indice de criticité **C**(ou Risk Priority Number RPN en anglais)[33]s'obtient par le calcul du score. Celui-ci est simple, il suffit de faire le produit des notes obtenues pour l'occurrence, la détectabilité et la gravité, ceci pour chaque mode de défaillance.

$$C = G \times O \times D$$

Dans les cas extrêmes, les scores les plus élevés seront attribués pour un mode de défaillance extrêmement risqué puisqu'il apparaît souvent, qu'il n'est pas détectable et qu'il peut entraîner des problèmes graves.

➤ **Etape 5 : La hiérarchisation**

Elle permet de classer les modes de défaillance et d'organiser leur traitement par ordre d'importance, ce qui permet de décider des actions prioritaires.

Le classement est fait par ordre décroissant, généralement en quatre catégories ($C > 100$; $100 > C > 50$; $50 > C > 20$; $20 > C$). Ce classement permet de moduler les actions préventives, leur priorité variant en fonction de la catégorie. Très souvent, les entreprises utilisent pour l'AMDEC-Produit/processus un seuil de criticité de 100 [34]et pour l'AMDEC-moyen un seuil de criticité de 16 [35].

En fonction des scores obtenus, le niveau de risque de la défaillance est défini sur une échelle de criticité, « Critique », « Majeur » ou « Mineur ».

➤ **Etape 6 : la recherche des actions préventives/correctives**

Après hiérarchisation, l'équipe s'attache à réduire l'indice de criticité par des actions qui visent à :

- la réduction de la probabilité d'occurrence ;

- la réduction de la probabilité de non-détection ;
- la réduction de la gravité de la défaillance.

L'action corrective est une étape très importante de l'AMDEC. Pour les taux supérieurs élevés, le groupe va proposer des actions pour la baisse de l'occurrence, par exemple en changeant des choix de matériaux en conception ou en modifiant le procédé en fabrication, ou pour la baisse de la probabilité de non-détection en renforçant les contrôles et les tests.

Comme le recommandent les principes de gestion de risques, les actions correctives seront proportionnelles au niveau de risque. Si celui-ci dépasse de très peu le seuil d'acceptabilité, les actions seront légères. Si le seuil est à son max, il est évident que des actions de fond doivent être engagées.

➤ **Etape 7 : le suivi des actions et la réévaluation de la criticité**

Un nouvel indice de criticité est calculé, de la même façon que précédemment mais en prenant en compte les actions prises. Ce nouvel indice est appelé **risque résiduel** et peut être illustré sous forme du diagramme de Pareto. L'objectif de cette réévaluation est de déterminer l'impact et l'efficacité des actions prises. Le nouvel indice doit être inférieur au seuil de criticité pour une action efficace.

➤ **Etape 8 : la présentation des résultats**

Elle se fait dans des tableaux conçus spécialement pour le système étudié et préparés en fonction des objectifs recherchés. Ces tableaux sont habituellement disposés en colonnes et contiennent, en général, les informations nécessaires pour réaliser l'étude.

3. La validation du nettoyage en industrie pharmaceutique

3.1. Notion de nettoyage

3.1.1. Définition

Le nettoyage est « l'action de séparer et d'éliminer des souillures généralement visibles d'une surface. L'objectif à atteindre est du domaine de la propreté (visuelle) »[36].

Le nettoyage est également défini comme l'ensemble des : « mesures prises pour l'élimination d'un produit dont la présence à l'état de traces dans un autre produit présente un risque mineur. » (Guide Aspec, gestion du risque de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique) [36].

3.1.2. Intérêt du nettoyage

Le nettoyage des équipements et des locaux fait partie des opérations les plus importantes dans le processus de production d'un produit pharmaceutique. Le nettoyage contribue en effet à diminuer le risque de contamination en cours de fabrication. Or la présence d'une contamination dans un médicament peut avoir des conséquences diverses au niveau de :

- ❖ la sécurité du patient,
- ❖ la législation : non-respect et écarts par rapport aux textes réglementaires,
- ❖ les rendements : rejet de lot, rappel de lot
- ❖ l'image de marque de l'entreprise[37].

3.2. Notion de validation

3.2.1. Définition

La validation, dans son terme général, est l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de Bonnes Pratiques de Fabrication, que la mise en œuvre ou

l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système, permet réellement d'atteindre les résultats escomptés (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009).

Le terme de validation est notamment utilisé pour les procédés de fabrication, de nettoyage, les systèmes informatisés et les méthodes analytiques.

- Selon les instances européennes du médicament (Commission Européenne, 2001), la validation est « l'évidence documentée qu'un procédé, opérant sous des paramètres établis, est capable de produire de manière répétée et fiable un produit fini de qualité requise », c'est-à-dire la conformité du médicament aux spécifications prédéterminées et aux attributs qualité. Un procédé validé est capable de produire successivement un produit fini de qualité prédéterminée.
- Selon les instances américaines (U.S. Food and Drug Administration, 2011), un procédé validé est un procédé qui assure la qualité du produit, par la preuve d'une « évidence scientifique que le procédé de fabrication délivre de manière cohérente et systématique un médicament de qualité exigé ».

3.2.2. Intérêts de la validation[38]

La validation est une exigence réglementaire que les industriels sont tenus d'appliquer (dossier d'AMM, BPF...).

La validation est un concept en interaction avec toutes les actions d'amélioration de la qualité. Elle permet l'identification des éléments critiques ayant une influence sur la qualité finale du produit.

Elle instaure la confiance en la qualité du produit en montrant qu'un procédé est sous contrôle. De plus, la maîtrise du processus est un moyen pour réagir vite aux nouvelles exigences des clients (Alexandre et coll, 2001).

Enfin, la validation est un moyen économique important (Roman, 1997). En effet, elle permet d'une part une diminution des coûts:

- ❖ au niveau de l'échantillonnage et du contrôle,
- ❖ au niveau des rejets et des retraitements,
- ❖ en évitant le maintien d'un paramètre coûteux qui n'a pas d'influence sur la qualité du produit,
- ❖ en anticipant les problèmes, ce qui permet d'intervenir au plus tôt sur un processus.

D'autre part, elle permet un gain de temps:

- ❖ en améliorant le flux produit,
- ❖ en diminuant les accidents de production pour permettre une réduction des temps d'arrêt de production.

3.3. Notion de validation du nettoyage en industrie pharmaceutique

3.3.1. Définition

Selon les BPF, la validation du nettoyage est « la preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication de médicaments ».[39]

Valider un procédé de nettoyage, c'est démontrer, de manière scientifique et documentée, que les différentes étapes de ce procédé permettent d'obtenir dans les conditions préétablies, une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée, ceci de manière reproductible. [36]

3.3.2. Objectifs de la validation du nettoyage

Les objectifs d'une validation nettoyage sont les suivants [40]:

- ❖ assurer que les produits pharmaceutiques sont conformes aux exigences requises par les autorités compétentes,
- ❖ confirmer que la procédure de nettoyage est sous contrôle et qu'elle donne les résultats attendus,
- ❖ identifier et corriger certains problèmes de contamination sous-estimés ou insoupçonnés pouvant compromettre la sécurité, l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits fabriqués,
- ❖ abaisser le risque de contamination croisée afin d'éviter toute interaction entre le produit et les contaminants.

3.3.3. Acteurs de la validation du nettoyage[41]

Le fabricant de produits pharmaceutiques devrait être responsable de la validation au niveau du développement, de la production et du contrôle.

P.H.Derrien et J.Deutsch [42] affirment que la responsabilité finale de la validation soit celle de l'utilisateur, qui travaille avec l'équipement, et non celle de la société extérieure appelée à réaliser la validation, car au cours d'une inspection du site industriel, c'est à l'utilisateur de démontrer et prouver que l'équipement est qualifié et donne réellement les résultats escomptés.

La validation de nettoyage s'inscrit dans un contexte global de validation au sein du site industriel.

L'ensemble de responsables de différents départements et services doit être mobilisé depuis la conception du procédé jusqu'à sa validation:[43]

- **Le responsable de département de validation:** l'équipe de validation doit identifier les éléments de base de processus de validation, les éléments critiques du processus de nettoyage, le champ d'application de la validation. Ce département rédige le plan directeur de la validation (englobe les actions

de validation qu'il faudra réaliser dans le cadre du projet de la validation), planifie la validation en déterminant les exigences de chaque étape de validation, évalue les moyens financiers et humains, ainsi que les temps nécessaires au bon déroulement de la validation ; il rédige le protocole et le rapport de validation.

- **Le responsable de maintenance et de sécurité:** il décrit le mode opératoire du matériel, effectue les qualifications des locaux et des équipements concernés.
- **Le responsable de production:** il rédige les procédures de nettoyage et assure une formation continue et adaptée aux besoins pour tout le personnel de son département. Le service de production a en charge le fonctionnement et la maintenance des locaux et équipements, il est responsable de la détermination des paramètres critiques et la vérification des spécifications qui garantissent la qualité de l'installation.
- **Le responsable de contrôle de la qualité:** il détermine les limites de détection et de quantification des méthodes analytiques utilisées, effectue les analyses chimiques et microbiologiques, définit les méthodes d'échantillonnage compte tenu du matériel et les points critiques de chaque équipement, révisé et approuve les protocoles et les rapports de validation.
- **Le responsable d'assurance de la qualité:** il précise la taille de lot standard à prendre en compte dans le calcul de la contamination par matériel en définissant les critères d'acceptation et validant les modes opératoires et d'échantillonnage, révisé et approuve les protocoles et les rapports de validation.

3.3.4. Surface concernée par la validation du nettoyage

Les nettoyages critiques doivent être validés : nettoyage inter lot, entre deux produits ; spécifiquement les surfaces en contact avec le produit.

La validation du nettoyage n'est pas obligatoire pour les murs, les sols, les extérieurs des contenants... qui sont considérés comme non critiques. Mais attention toute surface en contact indirect avec le produit mais dont la proximité représente un risque significatif de transfert de produit et donc de contamination devra être incluse dans la validation. [44]

3.3.5. Les différents types de validation[45]

Trois types de validation sont envisageables dans l'annexe 15 des BPF :

❖ La validation prospective

Les phases de validation sont préalables à la mise sur le marché de nouveau produit. Il est admis que cette validation s'effectue sur trois nettoyages consécutifs.

❖ La validation concourante, simultanée ou concomitante

De façon exceptionnelle, il peut être accepté que les phases de validation s'effectuent (ou se terminent) alors que le produit est déjà sur le marché. Par ailleurs la démarche reste la même que celle de la validation prospective.

❖ La validation rétrospective

Sur des procédés dont on veut démontrer qu'ils sont stables, on peut utiliser les données historiques de routine pour la validation.

Comme ces données sont souvent moins nombreuses que lors des essais de validation, on fera porter l'étude sur un plus grand nombre de nettoyages. Le texte préconise entre 10 et 30 nettoyages consécutifs.

Les validations prospectives et simultanées sont les plus fréquemment rencontrées.

En raison de la difficulté à démonter un état stable sur des périodes parfois longues (10 à 30 nettoyages peuvent représenter plusieurs années de production), de plus ces 10 à 30 lots doivent être consécutifs ; de nombreuses entreprises n'utilisent plus la validation rétrospective.

3.3.6. Les bases réglementaires en vigueur[45]

❖ Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont des notions obligatoires et essentielles à l'assurance de la qualité des produits de santé lors de leur fabrication. Elles sont établies par la commission européenne. Elles s'appliquent à la fabrication des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Les BPF constituent un référentiel réglementaire opposable lors des inspections des établissements pharmaceutiques par les autorités de tutelle. En France, ces BPF constituent des recommandations d'applications obligatoires utilisées par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) lors des inspections.

- ❖ Dans les BPF, chapitre 3 : Locaux et matériel, il est précisé que « leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficace en vue d'éviter les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits ».

Il est également précisé qu'ils doivent être entretenus soigneusement, nettoyés et désinfectés.

- ❖ Chapitre 4 : Documentation, « des procédures écrites et, le cas échéant, les comptes rendus des mesures prises et des résultats obtenus doivent être établis pour l'entretien, le nettoyage et la désinfection ».

- ❖ Chapitre 5 : Production, un paragraphe concerne la prévention des contaminations croisées pendant la fabrication. Il est indiqué que des mesures techniques et organisationnelles appropriées doivent être prises et permettre de limiter les contaminations croisées.
- ❖ La ligne directrice 15 des BPF concerne la Qualification et la Validation.

Le point 2 indique que toutes les activités de validation doivent être clairement définies et documentées dans un plan directeur de validation(PDV) ou documents équivalents. Concernant la documentation, « un rapport renvoyant au protocole de qualification et/ou validation doit être élaboré ».

Le point 22 dit que « les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée ».

Un paragraphe concernant la validation du nettoyage précise que « les opérations de nettoyage doivent être validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage ». Les limites fixées doivent pouvoir être atteintes et vérifiées. Les méthodes analytiques doivent être validées et la limite de détection de la méthode doit être en accord avec la limite fixée. « Les intervalles entre l'utilisation et le nettoyage ainsi qu'entre le nettoyage et la réutilisation doivent être validés ».

Il est également dit que « s'agissant des procédures de nettoyage applicables à des produits et des procédés similaires, la sélection d'une gamme représentative de produits et de procédés similaires est jugée acceptable. Une seule étude de validation peut être réalisée en se fondant sur la méthode du pire cas qui tient compte des points critiques».[39]

❖ **Les cGMPs**

Les « current Good Manufacturing Practices » sont l'équivalent des BPF aux Etats Unis. Tout comme ces derniers, les cGMPs décrivent les pratiques de production et les mesures à appliquer pour garantir la sécurité des produits de santé. Ces bonnes pratiques, sont des lois incluses dans le Code of Federal Regulation, sous le titre 21, chapitre 1, sous-chapitre C, partie 210 et 211 (21 CFR part 210, part 211). Ces documents sont utilisés par les inspecteurs de la FDA (Food and Drug Administration) lors de leurs inspections, pour donner ou renouveler un agrément à un établissement dans le but de vendre un médicament sur le sol américain.

Concernant le nettoyage, les cGMPs exigent que: « le matériel et les ustensiles doivent être nettoyés, entretenus et en fonction de la nature du médicament désinfectés et/ou stérilisés à des intervalles de temps appropriés afin de prévenir les dysfonctionnements ou contaminations qui modifieraient la sécurité, l'identité, la force, la qualité ou la pureté du produit médicamenteux au-delà d'autres exigences établies. »[46]

3.3.7. Méthodologie de la validation du nettoyage

3.3.7.1. Pré-requis à la validation du nettoyage

Le projet de validation du nettoyage nécessite l'implication de l'ensemble des services du site industriel pharmaceutique, car il convient de vérifier que toutes les conditions requises pour le bon déroulement de la validation soient réunies.

Ces conditions sont les suivantes :

❖ **Qualification des équipements**

La validation du nettoyage ne peut se faire que sur des équipements préalablement qualifiés, comme cela est évoqué au point 22 des BPF :

« Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées ». [44]

Qualifier un matériel, c'est apporter la preuve documentée que celui-ci est installé et fonctionne de manière reproductible, conformément à des spécifications préétablies. [36]. L'objectif final est de démontrer la fiabilité de fonctionnement, la maîtrise des résultats fournis. [47]

La qualification d'un équipement se fait en plusieurs étapes :

✓ **La Qualification de Conception (QC) [39, 48]**

Selon les BPF, cette étape est définie comme la « vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés ».

Le but de cette étape, qui s'effectue au stade de projet, est, avant l'achat, de vérifier que le fournisseur a bien pris en compte tous les éléments définis dans le cahier des charges, en particulier sur le plan des BPF. Cette étape permet d'accepter, de refuser ou de demander des modifications sur le projet. Quand le projet correspond à la demande exprimée dans le cahier des charges, l'achat et la mise en place chez l'utilisateur peuvent être effectués.

✓ **Qualification d'Installation (QI)[39, 48]**

Selon les BPF, elle est définie comme la « vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant ».

Cette étape s'applique à une installation ou système neuf ou après une modification importante. Elle consiste en la vérification de tout ce qui est contenu dans le cahier des charges, et que l'on peut vérifier sans faire fonctionner l'installation. Sur le terrain, les protocoles et les rapports de cette étape sont souvent sous forme de check-lists.

✓ **Qualification Opérationnelle (QO)[39, 48]**

Selon les BPF, elle est décrite comme étant la « vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation».

La qualification opérationnelle a pour but de tester les performances « à vide » de l'équipement ou de l'installation. Attention le terme «à vide » doit se comprendre «sans le produit à fabriquer », mais la présence du produit doit être simulée, le plus souvent avec de l'eau. A nouveau les critères d'acceptation sont donnés par les exigences du cahier des charges.

✓ **Qualification de Performance (QP)[39, 48]**

Selon les BPF, cette étape est décrite comme la « vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit».

Dans cette étape l'équipement est utilisé avec le produit. Les tests et les essais de conformités sont réalisés sur le produit, si ce dernier a les caractéristiques attendues, alors la qualification de performance est conforme.

❖ **Qualification du personnel [39, 48]**

La qualification du personnel est obligatoire selon les BPF : « Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée». La démarche de qualification du personnel consiste à déclarer ou à confirmer la capacité d'une personne à occuper un poste de façon autonome. De plus les opérateurs doivent avoir le niveau de formation théorique et pratique adéquat.

Cette qualification est d'autant plus importante que le nettoyage comporte des étapes manuelles. Les opérateurs devront être formés, évalués et faire l'objet d'une requalification périodique.

❖ Qualification des locaux

Avant la validation, il faut s'assurer que les caractéristiques environnementales des locaux sont spécifiées et maîtrisées, par exemple la contamination particulière, la température, la pression, l'hygrométrie... La configuration des locaux doit être définie. Les points critiques et les surfaces difficilement accessibles doivent être précisés et documentés.[36]

❖ Qualification du matériel et des agents de nettoyage

Qualifier un matériel de nettoyage, c'est prouver que ce matériel est adapté au mode de nettoyage, qu'il n'altère pas la surface à nettoyer, ne génère ni ne transfère de contaminants. Le matériel de nettoyage est sélectionné en fonction du niveau du risque pour le produit et l'environnement. Il doit être adapté aux surfaces à nettoyer, et si nécessaire réservé à l'usage exclusif d'un secteur bien déterminé.

Lorsqu'on utilise des détergents pour le nettoyage des équipements de production, leurs spécifications et notamment les limites acceptables, la composition qualitative et quantitative, mode d'emploi, précautions de sécurité, méthodes de dosage, ...doivent être connus et démontrés.[49]

Les agents de nettoyage doivent être achetés auprès de fournisseurs sélectionnés ou agréés par l'entreprise. Ceux-ci doivent transmettre pour les agents de nettoyage, en fonction de leur utilisation, la documentation suivante :

- ❖ la composition qualitative,
- ❖ les données de sécurité,
- ❖ le mode d'emploi,

- ❖ une méthode de dosage,
- ❖ une méthode de recherche des traces.

Les fournisseurs doivent aussi garantir la constance de la qualité des agents de nettoyage.

❖ **Etablissement d'une procédure de nettoyage[50]**

La procédure de nettoyage est un document clef de la validation, elle décrit de façon précise, détaillée et séquentielle, la manière de nettoyage de chaque équipement utilisé dans le site industriel pharmaceutique.

L'utilisation d'un équipement dédié ou multi-produits est un facteur très important dans le choix d'une procédure de nettoyage.

Une procédure de nettoyage décrit les points clefs suivants:

- Buts et objectifs.
- Responsabilités de tout le personnel.
- Niveau de la propreté à atteindre.
- Identification des éléments concernés.
- Agents de nettoyage utilisés et les conditions d'emploi.
- Matériel de nettoyage.
- Les limites des temps critiques et les conditions de stockage des équipements nettoyés.
- Mode et type de nettoyage suivi (manuel, semi-automatique, automatique).
- Fréquence de nettoyage.
- Contrôle et vérification des équipements nettoyés.
- Maîtrise de changements.

L'équipe de validation de nettoyage doit s'assurer, que les procédures de nettoyage sont mises à la disposition des opérateurs et que le nettoyage de chaque équipement

ou système est réalisé en respectant strictement les instructions écrites dans la procédure de nettoyage.

❖ **Validation des méthodes analytiques[51]**

La méthode d'analyse est la manière dont une analyse est réalisée. Chaque étape doit être décrite en détail. Il faut décrire notamment, et non exclusivement, la préparation de l'échantillon, de l'étalon de référence et des réactifs, l'utilisation des appareils, la production de la courbe d'étalonnage, l'application des formules de calcul,...

Les méthodes d'analyse utilisées doivent faire l'objet d'une validation et doivent être validées avant le début de la validation de nettoyage.

L'objectif de la validation des méthodes d'analyse est de démontrer qu'elles conviennent aux usages auxquels on les destine. On estime alors que le but de la validation de ces méthodes est de fiabiliser les résultats d'analyse.

La méthode d'analyse est choisie selon les critères suivants :

- Sensibilité
- Seuil de détection
- Spécificité
- Linéarité
- Exactitude
- Répétabilité /reproductibilité

Les exigences relatives à la sensibilité et au seuil de détection dépendent des critères d'acceptation fixés. Ce choix dépend également de la facilité de mise en œuvre, du matériel disponible, du coût et de l'expérience acquise.[36]

3.3.7.2.Stratégie de validation

La stratégie de validation est adoptée en fonction du type de produit fabriqué et de l'équipement de fabrication utilisé au niveau du site pharmaceutique.

En général, la stratégie de validation du nettoyage suit les étapes suivantes :

3.3.7.2.1. Méthode de groupage

La stratégie de validation de nettoyage de tous les équipements multi-produits dans un site pharmaceutique demande une approche complexe, longue et coûteuse.

Afin de minimiser la quantité de validation nécessaire, une méthode de groupage (des produits ou équipements) est souvent nécessaire surtout quand un nombre important des produits est fabriqué au sein de plusieurs équipements. Il est possible de regrouper par famille les produits passant dans un même équipement ; on ne validera alors que le ou les "pire cas" de la famille de produit pour un équipement donné.[52]Une approche matricielle est privilégiée ;

La première étape est de relier les équipements avec les produits.

Tableau I : Première étape de la méthodologie de groupage [53]

Produits	Liste des équipements			
	Equip 1	Equip 2	Equip 3	Equip 4
Produit A	x			x
Produit B		x	x	x
Produit C	x		x	
Produit D		x		x
Produit E	x	x	x	

La deuxième étape[53] consiste à déterminer le produit le plus difficile à éliminer. Le critère de « nettoyabilité » est pris en compte. Les produits pourront être classés suivant leur nettoyabilité dans une échelle préalablement définie.

Par exemple, on peut admettre les valeurs suivantes:

1. Très difficile à éliminer
2. Difficile à éliminer

3. Facile à éliminer

4. Très facile à éliminer

Les écarts de nettoyabilité doivent cependant être documentés et suffisamment importants pour être justifiés.

La troisième étape consiste à définir le traceur retenu, c'est-à-dire le constituant qui sera à rechercher pour chaque produit lors de la validation de nettoyage.

Le premier traceur est en général le principe actif contenu dans la spécialité. Si plusieurs principes actifs sont présents, on choisira le plus actif, le plus concentré ou le moins soluble. Si la spécialité ne comporte pas de principe actif, le choix pourra s'orienter vers un excipient. Le choix du traceur devra être justifié dans tous les cas.

Si un agent de nettoyage type détergent ou désinfectant est utilisé, celui-ci devra également être recherché.

La matrice suivante indique, pour chacun des produits, le nom du traceur retenu ainsi que sa concentration dans la forme galénique considérée et sa solubilité. Concernant ce dernier paramètre, il s'agit de la solubilité du traceur dans le solvant de nettoyage retenu et pour une température donnée.

Tableau II : Troisième étape de la méthodologie de groupage[53]

Produits	Nettoyabilité	Traceur	Solubilité (mg/ml)	Equip 1	Equip 2	Equip 3	Equip 4
Produit A	4	Mm	1	x			x
Produit B	2	Pp	0.1		x	x	x
Produit C	1	Xx	0.005	x		x	
Produit D	3	Yy	0.5	x		x	
Produit E	3	Rr	0.15	x	x	x	

❖ **Choix du premier pire des cas :**

Si la notion de nettoyabilité est retenue, le produit sélectionné est celui présentant la valeur la plus faible sur l'échelle de nettoyabilité. Pour chaque équipement le pire cas à prendre en compte lors de la validation est :

- le produit C pour les équipements 1 et 3
- le produit B pour les équipes 2 et 4

Si la solubilité est retenue, le traceur sélectionné est celui qui présente la solubilité la plus faible dans le solvant de nettoyage à la température de nettoyage, c'est-à-dire :

- le produit C pour les équipements 1 et 3
- le produit B pour les équipements 2 et 4

La quatrième étape est l'introduction de la notion de toxicité:

- si le traceur est un principe actif, on prend en compte la valeur de la DL50(dose létale 50 en mg) ou la dose thérapeutique minimale (DTmin) en mg.
- Si le traceur est un excipient, on tient compte de la NOEL (No Observed Effect Level) : $NOEL = DL50 \times 5 \times 10^{-4}$ en mg/kg

La NOEL et la DL50sont en général multipliées par le poids moyen d'un adulte ou d'un enfant, pour exprimer ces valeurs dans la même unité.[53]

Un second « pire cas » sera alors choisi en termes de toxicité.

Lors de la validation de nettoyage, l'intérêt de déterminer un produit « worst case» ou « pire cas » est de réduire le nombre d'essai à mettre en œuvre pour valider le nettoyage d'un équipement après la fabrication de chaque produit du site pharmaceutique.[52]

❖ **Regroupement de matériel « similarité »**

On procède à une identification de tous les équipements concernés par la validation de nettoyage ; on détermine la surface totale de contact de chaque équipement avec les produits fabriqués. [54]

On identifie les points critiques de chaque équipement. On regroupe, comme le cas des produits, les équipements par famille en cas de similitude.

Deux équipements sont dits « identiques » s'ils sont construits par les mêmes matériaux et possèdent les mêmes caractéristiques (volume, taille, géométrie,...).

Deux équipements sont dits « similaires » s'ils sont construits par les mêmes matériaux mais possèdent des caractéristiques différentes.

Pour justifier que les équipements sont « identiques » ou « similaires », il faut apporter les rapports de la qualification d'installation et la qualification opérationnelle.

Les critères de regroupement des équipements peuvent être basés sur les caractéristiques suivantes:

- Accessibilité.
- Complexité des équipements.
- Mode de fonctionnement.
- Facilité de désassemblage.
- Points critiques (présence des endroits difficiles à nettoyer).
- Méthodes (nettoyage manuel, semi-automatique, automatique) et paramètres de nettoyage (température, pression du procédé,...) communs.
- Taille de l'équipement.

❖ **Avantages et limites de la méthode de groupage[55]**

Les avantages de la méthode de groupage sont nombreux, mais les plus importants sont cités ci-dessous:

- Harmoniser les procédures de nettoyage.
- Gagner du temps et d'argent.
- Nombre d'essai réduit, seuls les produits pires des cas sont suivis.
- Possibilité de ne pas revalider l'équipement si un nouveau produit est introduit dans le procédé et si celui-ci n'est pas un «worst case».

- Mieux connaître le procédé d'un site pharmaceutique: la méthode de groupage oblige à faire un état des locaux minutieux.
- Diminution du nombre de méthodes analytiques à valider.

Comme toute méthode, le regroupement des produits ou des équipements présentent des limites en raison de:

- Difficulté à grouper le matériel.
- Faire un sur-nettoyage dans certain cas.
- Revalidation si un nouveau produit pire des cas est introduit.
- Solidité du raisonnement.

3.3.7.2.2. Sélection des contaminants à rechercher[56]

En général, la validation de nettoyage s'adresse aux situations ou aux étapes du procédé où la contamination présente les plus grands risques pour la qualité du produit fabriqué.

Un certain nombre de contaminants peuvent être présents dans les lots suivants fabriqués sur le même équipement :

- Des contaminants chimiques : résidus médicamenteux, résidus issus des moyens de nettoyage, lubrifiants, substances chimiques relarguées par l'équipement, produits chimiques générés par les produits de maintenance des équipements,...
- Des contaminants biologiques : germes pathogènes (bactéries, champignons, levures, virus) ; la contamination microbiologique est appréciée selon les cas par le dénombrement des germes totaux et / ou des germes spécifiés.
- Des contaminants particuliers : minéraux, les cendres végétaux, les fibres de textiles (blouses, vêtements,...), les fragments d'insectes morts,... Au cours de la validation de nettoyage des équipements de production, on doit spécifier la

nature des contaminants particuliers à rechercher. La contamination particulière est évaluée par le nombre, la taille et la nature des particules.

3.3.7.2.3. Les critères d'acceptation

Le critère d'acceptation (CA) est la limite définissant la contamination maximale résiduelle acceptable.

Selon les BPF, « 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». Les BPF ne fournissent pas de données chiffrées sur les exigences de nettoyage à atteindre. La fixation des normes est interne à chaque entreprise, en fonction du cas étudié. [39]

Les autorités canadiennes sont beaucoup plus précises dans le choix du critère d'acceptation:

- ❖ Chapitre 10.1 Les raisons invoquées par le fabricant pour choisir les limites de résidus de produits doivent être logiques et tenir compte des produits en cause et de leur dose thérapeutique. Les limites doivent être pratiques, accessibles et vérifiables.
- ❖ Chapitre 10.4 La contamination par des résidus de produits doit répondre à des critères définis, par exemple :
 - pas plus de 0,1 % de la dose thérapeutique normale de tout produit ne peut être présent dans la dose quotidienne maximale du produit suivant;
 - pas plus de 10 ppm de tout produit ne peut être présent dans un autre produit;
 - aucune quantité de résidu ne doit être visible sur l'équipement une fois que le nettoyage a été effectué. Des études par ajouts dosés doivent

déterminer la concentration à laquelle la plupart des ingrédients actifs sont visibles.

- en ce qui concerne certains produits hautement sensibilisants ou très puissants, les limites doivent être inférieures au seuil de détection des meilleures méthodes d'analyse existantes. En pratique, cela peut vouloir dire qu'il faut utiliser des installations dédiées à ces produits.

Pour chaque validation d'un procédé de nettoyage, il est important de déterminer quels sont les contaminants recherchés :

✓ **Fréquemment utilisés :**

- ❖ Principes actifs
- ❖ Contamination microbiologique
- ❖ Traces de produits de nettoyage

✓ **Rarement utilisés :**

- ❖ Produit de dégradation des principes actifs
- ❖ Excipients
- ❖ Particules, souillures solides, fibres

Dans le cas d'une recherche de produit chimique, les 3 critères d'acceptation les plus utilisés sont:

- ❖ Le critère d'acceptation basé sur la dose thérapeutique journalière
- ❖ Le critère d'acceptation basé sur la toxicité
- ❖ Le critère d'acceptation basé sur un jugement de valeur : 10ppm. A utiliser que si les 2 autres limites sont supérieures à cette limite. [37]

▪ **Critère d'acceptation basé sur la dose thérapeutique journalière**

La CCMT(Contamination Croisée Maximale Tolérée) ou MACO(Maximum allowable carry over) en anglais, permet de définir la limite de contamination acceptée d'un produit A dans un produit B, en prenant en compte les doses thérapeutiques et les tailles de lot mises en œuvre.

DTJ min du produit contaminant A (mg) x TL min du produit contaminé B (mg)

$$\text{CCMT} = \frac{\text{DTJ min du produit contaminant A (mg) x TL min du produit contaminé B (mg)}}{\text{Facteur de sécurité x DTJ max du produit contaminé B (mg)}}$$

DTJ min= Dose thérapeutique journalière minimum (en mg)

DTJ max= Dose thérapeutique journalière maximum (en mg)

TL min= Taille de lot minimum (en mg)

La valeur du facteur de sécurité va dépendre du type de forme pharmaceutique dans lequel il y a un risque de contamination. Il suit le tableau suivant :

Tableau III : Valeur du facteur de sécurité en fonction de la forme pharmaceutique[37]

Forme thérapeutique	% de dose admissible 1/F
R et D	1/100000 - 1/10000
Injectables	1/10000 - 1/5000
Produits ophtalmiques	1/5000
Produits à usage oral	1/1000
Produits topiques	1/100 - 1/10

Ce critère d'acceptation est très largement utilisé car il tient compte des propriétés pharmacologiques des produits, mais aussi des risques liés à la voie d'utilisation (orale, injectable...).[37]

▪ Critère d'acceptation basé sur la toxicité

Cette méthode est basée sur l'utilisation des données toxicologiques de l'animal.

Elle est très utile pour les calculs des limites sur les matières à usage non pharmaceutique, tel que les détergents. Ce critère utilise la notion de Dose Journalière Acceptable et de Niveau Sans Effet Observé (NOEL).

$$\text{NOEL} = \text{DL50} \times 5 \times 10^{-4}$$

Le facteur (5×10^{-4}) est une constante basée sur un grand nombre de résultats publiés

DL50= Dose létale 50 qui entraîne la mort de 50% des animaux traités

CCMT basée sur la toxicité :

NOEL x N x TL min du produit contaminé B (mg)

CCMT=

Facteur de sécurité x DTJ max du produit contaminé B (mg)

DTJ min= Dose thérapeutique journalière minimum (en mg)

DTJ max= Dose thérapeutique journalière maximum (en mg)

TL min= Taille de lot minimum (en mg)

N= Poids moyen d'un adulte: 70kg

▪ **Critère d'acceptation de 10ppm**

Le critère empirique des **10ppm** est utilisé lorsque le résultat obtenu dans les calculs précédents est supérieur à cette limite. On accepte une limite ≤ 10 ppm du principe actif du produit A dans le produit B (1.10^{-5} du PA de A dans 1g de B). [37]

▪ **Critères pour la recherche de microorganismes**

Des critères d'acceptation pour la contamination microbiologique doivent être utilisés lors d'une validation de nettoyage, principalement lorsque celle-ci présente une étape de désinfection. L'efficacité de cette désinfection sera donc évaluée par la mesure de la contamination microbienne.

Dans les BPF, des limites de contamination des surfaces en cours d'activité sont données en fonction de la classe d'air dans laquelle se trouve cette surface.

Tableau IV : Limites de contamination des surfaces en cours d'activité [39]

Classe	Echantillon d'air UFC/cm ²	Boîte de PETRI(diam 90 mm) UFC/4h00	Gélose CONTACT (diam 55 mm) UFC/plaque	Empreinte de gant (5doigts) UFC/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Pour les produits non stériles on peut utiliser d'autres critères à condition qu'ils soient cohérents et argumentés. Par exemple en partant des données de la pharmacopée ou de l'AMM, on peut utiliser la formule suivante

$$C = \frac{(L - 1) T \times s \times R}{S \times F}$$

C= Critère d'acceptation (en germes/boîte en UFC)

L = Limite du produit donnée dans la pharmacopée (en germe/g)

l = Charge microbiologique (en germe/g)

T = Plus petite taille de lot (en g)

s= surface d'une boîte de prélèvement (en cm²)

S= Surface totale des équipements (en cm²)

R = rendement de recouvrement (en % souvent < 40%)

F = facteur de sécurité (souvent = 1000) [37]

Dans la pratique, les industries utilisent couramment la limite de 1 UFC /cm².

Toutefois, l'objectif final d'une validation est de définir des critères d'acceptation internes à partir d'une démonstration argumentée.[44]

3.3.7.2.4. Criticité du matériel/équipement

En général, seules les procédures de nettoyage pour les surfaces et équipements en contact direct avec le produit doivent être validées. Les surfaces sans contact avec le produit peuvent être incluses en fonction de leur criticité et de la probabilité que le produit s'y dépose. Les surfaces à considérer sont liées à l'ensemble du procédé de fabrication [57, 58].

Il est indispensable de montrer que les surfaces les plus difficiles à nettoyer sont incluses dans la validation de nettoyage. De plus, selon la FDA, les différents types de surfaces présentes doivent être représentés [59].

Les équipements pourront être groupés par taille, fonction, matériaux etc. Cette approche est difficile à justifier, puisqu'il faut aussi tenir compte de l'utilisation, de la date de mise en service et de l'usure des équipements pour pouvoir former les groupes sans éliminer d'emblée un équipement critique.

Le groupage peut être effectué selon la démarche suivante :

- pour chaque procédure de nettoyage, identifier et lister tous les équipements nettoyés selon cette procédure,
- classer ces équipements selon leur type de surface,
- déterminer la facilité de nettoyage selon le design, l'accessibilité, le fonctionnement, les matériaux de l'équipement,
- déterminer la probabilité d'accumulation de produit dans chaque équipement [59]

On peut ici aussi définir des échelles de criticité pour les équipements, par exemple selon le modèle suivant :

Tableau V : Niveau de criticité des équipements[60]

Difficulté de nettoyage	
Niveau 3	Existence de joints, coudes/angles, volume mort, parties immergées et non immergées.
Niveau 2	Pas de joints, coudes/angles, volume mort, parties immergées et non immergées accessibles, OU Existence de joints, coudes/angles, volume mort, équipement complètement immergé.
Niveau 1	Pas de joints, coudes/angles, volume mort, équipement complètement immergé
Accumulation du produit	
Niveau 3	Accumulation très importante
Niveau 2	Accumulation importante
Niveau 1	Accumulation faible

Ces critères permettent d'évaluer la criticité du matériel : plus le produit est élevé, plus la surface est critique:

Tableau VI : Criticité globale des équipements

Difficulté de nettoyage x accumulation

		→		
<i>Accumulation du produit</i>		Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
	Niveau 1	1	2	3
	Niveau 2	2	4	6
	Niveau 3	3	6	9

Les prélèvements devront être effectués au niveau des surfaces les plus critiques. Une surface critique est définie comme une surface où la perte de maîtrise est la plus probable, présentant un risque pour la santé, c'est-à-dire un risque de contamination

croisée (produit toxique retrouvé dans le produit suivant), ou un risque pour l'opérateur (produit nocif, allergène ou toxique dans l'environnement de travail).

3.3.7.2.5. Nombre de points à prélever

La répartition de la contamination résiduelle n'étant pas homogène au sein de l'équipement ou de la surface considérée, un plan d'échantillonnage est réalisé : plusieurs prélèvements devront être réalisés afin d'évaluer l'hétérogénéité de la contamination et la contamination totale de l'équipement. Ces points de prélèvement devront être justifiés.

On pourra, par exemple, les répartir en 4 types :

- les points critiques définis précédemment et les points « non critiques »,
- les points en contact et les points « non en contact » avec le traceur.

Tableau VII : Importance des prélèvements à effectuer en fonction de la criticité de l'équipement

	Points critiques	Points non critiques
Points en contact	++++	++
Points non en contact	++	+

On réalisera plus de prélèvements au niveau des équipements critiques et en contact avec le produit. Les quatre familles doivent être représentées, et l'ensemble des équipements doit être couvert afin d'éviter les zones d'ombre [61].

3.3.7.2.6. Plan d'échantillonnage

Il s'agit d'une des étapes les plus importantes de la validation du nettoyage ; en effet, le choix de la bonne méthode d'échantillonnage, puis d'analyse conditionne la réussite de la validation.

Un plan d'échantillonnage doit être conçu pour mettre en évidence l'homogénéité comme l'hétérogénéité de la répartition d'une contamination sur la surface totale d'un équipement ou d'un local. C'est pourquoi il est nécessaire de déterminer un ou plusieurs points critiques car difficiles à nettoyer ou susceptibles de retenir des contaminants. [36] Dans le plan de prélèvement, le nombre de points de prélèvement et leurs localisations doivent suivre les règles suivantes :

- Plus de prélèvement sur les points critiques en contact avec le produit
- Les prélèvements doivent couvrir géographiquement l'ensemble de l'équipement sans laisser de zones d'ombre
- Les points de prélèvement doivent être effectués sur différents matériaux (verre, inox, joints, ...)[37]

▪ Contrôle visuel

Le contrôle visuel des équipements est une étape indispensable. Ce contrôle consiste à vérifier avec un éclairage suffisant qu'il n'y a pas de traces visuelles de résidus, ni de particules sur les équipements. Il doit être fait sur l'ensemble de l'équipement avec une attention toute particulière sur les zones de rétention.

Le contrôle visuel peut être suffisant pour les équipements dédiés à un produit.

Pour les équipements multi produits, on pourra prélever uniquement une surface visuellement propre où la plupart des principes actifs seraient visibles à environ 100µg/25cm², mais cela dépend de la nature du principe actif, du fait qu'il soit

coloré ou non, de la surface sur laquelle il se trouve et des conditions d'observation. [36]

- **Méthodes d'échantillonnage**

Dans les BPF partie II Validation des nettoyages : « L'échantillonnage doit inclure l'écouvillonnage, le rinçage ou une méthode alternative appropriée afin de détecter à la fois les résidus solubles et les résidus insolubles. Les méthodes d'échantillonnage utilisées doivent être capables de mesurer quantitativement les niveaux de contaminants résiduels sur la surface des équipements après leur nettoyage».

On distingue trois principales méthodes de prélèvement :

- ❖ Prélèvement direct
- ❖ Prélèvement par rinçage
- ❖ Par placebo [37]

- **Prélèvement direct**

Le Prélèvement direct est réalisé sur une unité de surface définie, de nature et de taille déterminée. Il existe différentes méthodes de prélèvement : par contact, par essuyage, par swabing, par écouvillonnage. Le prélèvement direct peut être réalisé à sec ou par imprégnation avec un solvant selon la solubilité du contaminant recherché. [37]

- **Prélèvement indirect par les solutions de rinçage**

Cette méthode s'applique uniquement aux équipements et en particulier à ceux qui présentent des points difficilement accessibles ou dont le démontage est délicat. On distingue deux types de prélèvements indirects par solution de rinçage :

- ❖ Rinçage supplémentaire
 - ❖ Rinçage final

Le **rinçage supplémentaire** est réalisé après un procédé complet de nettoyage. Il s'effectue par aspersion, trempage ou circulation, avec ou sans agitation. Le rinçage

supplémentaire est parfois effectué à une température différente du procédé de nettoyage pour ne pas favoriser le développement microbien.

Le prélèvement par **rinçage final** correspond à un prélèvement dans le solvant de rinçage ou trempage. Il est très utile pour la recherche de résidus de détergents.

Dans le cas d'un prélèvement indirect sur les solutions de rinçage il est nécessaire de connaître le volume exact du solvant. De plus, ce type de prélèvement est insuffisant pour la FDA et doit être complété par une méthode directe. [37]

- **Méthode lot placebo**

Cette méthode consiste à effectuer des prélèvements sur un placebo, sans produit actif, préparé dans les mêmes conditions et les mêmes équipements, nettoyés selon la méthode à valider. [36]

❖ **Avantages et inconvénients des différentes méthodes de prélèvement**

Tableau VIII : Avantages et inconvénients des différentes méthodes de prélèvement [61, 62]

AVANTAGES	INCONVENIENTS
PRELEVEMENT DIRECT	
Conformité aux exigences de la FDA et aux recommandations des BPF	
Meilleure connaissance de la répartition de la contamination dans l'équipement	Le plan d'échantillonnage doit être représentatif
Possibilité de modélisation au laboratoire du taux de récupération	Difficulté de réalisation sur le terrain (accessibilité, reproductibilité,...)

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Concentration importante de l'échantillon permettant une détection analytique plus facile que dans le cas des eaux de rinçage	Validation de la méthode analytique lourde
Possibilité de récupérer des résidus qui nécessitent une action physique et mécanique (résidus séchés sur les surfaces)	Nécessité de valider les critères suivants : - Taux de recouvrement - Calculs des surfaces des équipements - Rendement d'extraction des échantillons
Possibilité d'évaluer la contamination des endroits difficiles à nettoyer	
Adapté à de nombreux équipements	
PRELEVEMENT INDIRECT	
Permet l'échantillonnage de surfaces non accessibles	La contamination résiduelle ne peut pas être cartographiée
Calcul de la surface de chaque équipement non nécessaire	Non utilisable sur tous les équipements
Augmentation du taux de récupération possible par évaporation du solvant	Problèmes de sécurité et coût de mise en œuvre pour les autres solvants que l'eau
Contamination plus représentative de l'ensemble des surfaces à évaluer	Connaître le volume total de fluide de rinçage
PRELEVEMENT PAR RINCAGE SUPPLEMENTAIRE	
Volume réduit permettant une grande sensibilité de la méthode	Un rinçage de plus peut être nécessaire en cas d'utilisation de solvant n'entrant pas dans le procédé de production

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Choix du solvant permettant une meilleure solubilisation du traceur par rapport au rinçage final	
PRELEVEMENT PAR RINCAGE FINAL	
Rinçage reproductible dans le cas des nettoyages automatisés	Critère d'acceptation insuffisant : le dernier rinçage donne le résultat de la contamination éliminée et non de la contamination résiduelle
	Dilution importante du contaminant
	Insuffisant seul pour la FDA
METHODE PLACEBO	
Simulation des conditions réelles de fabrication	Utilisable seulement lorsque la contamination est récupérée de façon homogène dans le placebo, donc non applicable pour les formes solides, plutôt applicable pour les formes liquides
Mise en œuvre facile	Temps d'immobilisation des équipements et donc coût élevé
	Impossible d'effectuer une cartographie de la contamination résiduelle
Pas de développement de nouvelle méthode analytique lorsque la sensibilité le permet	Le risque de trop grande dilution peut poser des problèmes de seuil de détection de la méthode analytique
	L'interférence des excipients diminue la sensibilité de la méthode analytique

▪ **Principe du rendement de récupération/ taux de recouvrement**

Sa détermination permet de connaître avec précision la quantité de produit récupérée par les méthodes d'échantillonnage décrites précédemment (prélèvement direct de surface et récupération des eaux de rinçage). [63]

Le taux de récupération doit être établi pour chaque produit «worst case», selon une méthode appropriée.

La méthode servant au calcul de ce taux consiste à déposer une quantité connue d'un produit de référence identifié comme produit « pire des cas », sur une surface identique à celle de l'équipement faisant l'objet de la validation de nettoyage (c'est-à-dire qu'on doit se placer dans les conditions aussi proches que possible des conditions normales de prélèvement).

L'évaluation du rendement de récupération est effectuée en laboratoire en se plaçant dans des conditions aussi proches que possible des conditions normales de prélèvement. [36]

$$\text{Taux de recouvrement} = \frac{\text{Quantité mesurée} \times 100}{\text{Quantité déposée}}$$

Le taux de recouvrement est le produit de deux rendements:

$$\text{Taux de recouvrement} = \text{Rendement de récupération} \times \text{Rendement analytique}$$

Le rendement de récupération est le rapport entre la quantité récupérée et la quantité déposée.

Le rendement analytique est le rapport entre la quantité recueillie (introduite dans l'appareil) et la quantité mesurée.

Si la méthode d'échantillonnage par swab est la méthode de prélèvement choisie, le taux de recouvrement sera calculé selon la relation suivante:

$$\text{Taux de recouvrement} = \frac{\text{Rendement de récupération}}{\text{Rendement analytique}} \times \text{Rendement de désorption}$$

Les rendements de récupération et analytique sont calculés selon la même formule que précédemment.

Le rendement de désorption est le rapport entre la quantité de produit recueillie par swab et la quantité introduite dans l'appareil de mesure.

Pour valider la méthode d'échantillonnage, le taux de recouvrement, selon la FDA, doit être supérieur à 50%.

Le taux de recouvrement inférieur à 50% doit remettre en cause la technique d'échantillonnage.

3.3.7.2.7. Méthodes d'analyse

- **Analyses physicochimiques**

Tableau IX : Comparaison des différentes analyses physicochimiques [37]

Avantages	Inconvénients
C.C.M(Chromatographie couche mince)	
Spécifique, facilité de mise en œuvre, rapidité de mise en œuvre, coût faible	Manque parfois de sensibilité et de précision (chiffage du résidu)
HPLC (Chromatographie en phase liquide à haute performance)	
Spécifique, Quantification précise	Nécessité de personnel qualifié Manque parfois de sensibilité

Analyse des risques qualité en industrie pharmaceutique : application à la validation du nettoyage d'un équipement

Avantages	Inconvénients
	Coût, Lourdeur de mise en œuvre
CPG (Chromatographie en phase gazeuse)	
Spécifique, Quantification précise	Nécessité de personnel qualifié, coût
COT (Carbone organique total)	
Très sensible	Non spécifique Applicable uniquement en solution aqueuse pour les produits organiques
Dosage enzymatique	
Spécifique, seuil de détection bas	Il faut trouver le bon kit de dosage

▪ Analyses microbiologiques

Tableau X : Caractéristiques des différents modes de prélèvements [36]

Méthode d'analyse	Caractéristiques								
	Méthodes de prélèvement			Fiabilité	Identification	Rapidité des Résultats	Simplicité mise en œuvre	Automatisation	Coût
	Contact	Ecouvillonnage	Rinçage						
Incubation d'une gélose :									
-Boîte contact	X			+++	Oui	2-5j	+++	Non	+
-Film à réhydrater	X		X	++	Oui		++		
Ensemencement direct	X	X		+++	Oui	14j	+++	Non	+
Filtration sur membrane			X	+++	Oui	7j	+++	Non	+
ATP-métrie		X	X	+	Non	3-5h	+++	Non	++
EPI fluorescence		X	X	++	Oui*	1-2j	++	Oui	+++
Test LAL			X	+++	Non	Qlques h	++	Oui	++

Légende : +faible ; ++moyen ; +++élevé ; *pour quelques germes

Test LAL : lysat d'amœbocytes de limule, permet la détection des endotoxines bactériennes

Tableau XI : Comparaison des différentes analyses microbiologiques[37]

Avantages	Inconvénients
Filtration sur membrane	
Méthode décrite par la pharmacopée européenne (PE)	Obtention des résultats sous 7 jours, uniquement pour les liquides
Ensemencement direct	
Méthode décrite par la pharmacopée européenne Convient aux échantillons liquides et solides	Obtention des résultats sous 14 jours minimum
Test LAL	
Méthode décrite par la pharmacopée européenne Il existe des méthodes quantitatives et qualitatives Complément aux méthodes de dénombrement de germes vivants	Intérêt limité aux formes stériles
ATP-métrie, bioluminescence	
Très rapide	Peu sensible, pas d'identification possible, pas de corrélation parfaite avec PE
Epifluorescence	
Méthode quantitative, certaines identifications possibles	Peu sensible, utilisable pour les échantillons très contaminés. Pas de corrélation parfaite avec PE.

▪ **Analyses particulières[64]**

Cette analyse a pour but l'évaluation quantitative de particules de diamètre défini sur une surface. On utilise pour cela un compteur particulaire à laser infrarouge.

3.3.7.2.8. Détermination du nombre d'essai[65]

La sélection d'une gamme de produits est jugée acceptable pour la validation de nettoyage. Une seule étude de validation peut être réalisée, en se fondant sur la méthode du « worst case » qui tient compte les points critiques de l'équipement. Généralement, la mise en œuvre de la procédure de nettoyage à trois reprises consécutives et donnant un résultat favorable est nécessaire pour prouver la validité de la méthode. Comme nous l'avons vu, les équipements qui sont similaires dans la conception et le fonctionnement peuvent être regroupés et le scénario de la pire éventualité peut être établi pour la validation. Il apparaît judicieux de ne pas effectuer les trois opérations de la validation sur le même équipement, par exemple, s'il y a deux mélangeurs identiques ou similaires, il est préférable d'effectuer une opération sur l'un des équipements et deux opérations sur l'autre. Ces règles ne sont toutefois pas imposées par la réglementation, il est probable que pour des raisons de faisabilité, les trois opérations de validation soient effectuées sur le même équipement.

3.3.7.2.9. Validité du nettoyage[60]

- **Temps de latence entre la fin de la production et le début du nettoyage**

Cette durée est aussi appelée DEHT (Dirty Equipment Hold Time). Elle doit être définie et validée : en effet, des changements de nature de la souillure, comme un assèchement, une humidification ou un développement bactérien peuvent intervenir dans le cas de temps de latence trop longs. L'efficacité du nettoyage en sera directement affectée.

Pour définir ce temps de latence maximal, on peut ici aussi se placer dans les conditions « worst case », c'est-à-dire valider le nettoyage après avoir attendu la durée maximale pouvant séparer la fin de la production du nettoyage.

Dans certains cas, le nettoyage n'est pas effectué directement après la production : ici, les opérateurs attendent volontairement qu'ait lieu le changement de nature de la souillure afin de pouvoir plus facilement l'éliminer. Dans ce cas, on définira un temps minimal de latence entre la fin de la production et le nettoyage.

Généralement, il n'y a pas de règles pour déterminer les deux temps de latence, seule l'expérience des opérateurs sur le terrain peut le ou les définir précisément.

- **Temps de latence entre la fin du nettoyage et le début de la production**

Il s'agit du CEHT ou Cleaned Equipment Hold Time, c'est-à-dire la durée entre le nettoyage et la reprise de la production. Cette notion est importante au niveau des sites de production, qui voient souvent leur activité interrompue pendant les périodes d'arrêt de l'usine. Il conviendra de définir si, au moment de la reprise, un nettoyage des équipements est nécessaire avant de démarrer la production ou si celle-ci peut être démarrée directement.

Cela aura évidemment un impact sur le temps d'immobilisation des équipements et sur la rentabilité de l'usine. Il appartient donc à l'industriel de démontrer que l'équipement ne nécessite pas d'être re-nettoyé en deçà d'une durée définie. Cette durée dépend de la qualité du nettoyage effectué, du design des équipements, des conditions de stockage et de la maîtrise des contaminations dans l'environnement : la contamination peut en effet être extérieure (poussière) ou endogène (bactéries, levures).

3.3.7.2.10. Revalidation[60]

Comme pour les qualifications des équipements, les procédures de nettoyages font l'objet de revalidations.

Lorsqu'aucun changement n'est effectué au niveau de l'agent de nettoyage utilisé, des matériaux présents, des équipements et des produits fabriqués, la revalidation périodique sera suffisante. Les validations périodiques sont effectuées selon une fréquence déterminée par le plan directeur de validation. Cette fréquence est propre à chaque industrie et justifiée par l'assurance qualité.

En outre, lors de la fabrication d'un nouveau produit, l'intérêt de revalider la méthode de nettoyage devra être réétudié : si la méthode de nettoyage à appliquer après la fabrication de ce produit reste la même, il conviendra d'évaluer si le nouveau produit est couvert par le « pire des cas » déterminé lors du choix du traceur, ou s'il est plus critique que le traceur étudié.

Il faudra donc étudier sur le nouveau produit tous les critères étudiés lors de la sélection du traceur.

Si le nouveau produit s'avère plus critique que le « pire des cas », la validation de nettoyage, avec tous les pré-requis qu'elle implique, devra être reconduite en choisissant ce produit comme traceur.

3.3.7.3. Documentation de la validation du nettoyage

Une documentation de la validation doit être réalisée comme preuve du bon déroulement de celle-ci.

- ❖ **La procédure de nettoyage** est la première étape documentaire de la mise sous assurance qualité du procédé de nettoyage.

Elle donne les informations détaillées et séquentielles du procédé de nettoyage. Elle doit être claire et précise afin de garantir la reproductibilité du nettoyage effectué par différents opérateurs.

❖ **Le protocole de validation** : est rédigé selon la procédure générale de validation, il devra être approuvé préalablement à la validation. Il décrit les conditions de mise en œuvre de la validation et comprend :

- Les définitions des objectifs à atteindre.
- Les informations sur le procédé de nettoyage (référence des procédures) et son environnement (type d'équipement, nature des surfaces, type de produit à nettoyer).
- La description des tests à effectuer :
 - contrôles visuels de tous les points critiques identifiés,
 - prélèvements : plan de prélèvement aussi précis que possible, condition de prélèvement (type et références des supports de prélèvement), méthode de prélèvement à détailler.
 - critères d'acceptation
 - méthode de traitement et d'analyse des échantillons.
- Les documents d'enregistrement de la validation.

❖ **Les fiches de tests**

Les fiches de tests font partie des annexes au protocole de validation de nettoyage. Elles sont remplies lors de la réalisation des essais et permettent, conformément aux BPF, de regrouper les résultats en temps réel de façon manuscrite, lisible et

indélébile, et d'éviter les retranscriptions pouvant être sources d'erreurs. Elles comportent la date de l'opération et le visa de l'opérateur.

Ces fiches de test doivent être les plus précises possible, indiquer le matériel utilisé, chaque dérive observée par rapport au protocole et tous les résultats obtenus. Elles permettent ainsi d'alléger considérablement la rédaction du rapport.

❖ Le rapport de validation

Ce document a pour fonction d'analyser les données brutes dans le but de prendre une décision ou de traduire une tendance.

Il est rédigé en rappelant le principe de la validation, les critères d'acceptation et en tenant compte des éventuelles déviations par rapport au protocole initial.

Les résultats doivent être présentés de façon synthétique et doivent donner lieu à une analyse. Les conclusions doivent être claires et objectives. Elles doivent conduire à des propositions et des recommandations pour améliorer, changer ou entériner les procédures de nettoyage.

Au terme de la validation, la procédure de nettoyage doit être mise à jour ou confirmée.

PARTIE PRATIQUE



APPLICATION DE L'AMDEC A LA VALIDATION DU NETTOYAGE D'UN EQUIPEMENT

MATERIELS ET METHODES



1. MATERIELS ET METHODES

1.1. Lieu de l'étude : présentation des laboratoires Maphar

Les laboratoires Maphar, filiale du groupe pharmaceutique Sanofi, constitue l'un des principaux groupes pharmaceutiques au Maroc. Avec plus de 500 spécialités pharmaceutiques et un chiffre d'affaires de plus de 84,7 millions d'euros, ils tiennent une place prépondérante sur le marché industriel marocain.

Les principales activités de Maphar consistent en :

- ❖ La fabrication et la distribution des produits pharmaceutiques dont Maphar possède l'autorisation de mise sur le marché
- ❖ Le façonnage de produits pharmaceutiques pour d'autres laboratoires qui se chargent eux-mêmes de la distribution.

Quatre domaines d'activités sont particulièrement visés : la pharmacie, la parapharmacie, la cosmétique et la diététique.

Les étapes pratiques de notre travail se sont déroulées durant un stage de trois mois réalisé au niveau du site industriel Maphar Zenata situé à Ain sebaa (de fin Août à fin Novembre 2013).

Le site pharmaceutique de Zenata comprend plusieurs départements qui interagissent afin d'assurer la qualité et la sécurité des produits :

- ❖ Un département de la Qualité : dont l'objectif principal est de garantir la qualité des produits fabriqués au niveau du site (conformité aux normes Sanofi et aux Bonnes Pratiques de Fabrication).
- ❖ Un département HSE (Hygiène -Sécurité- Environnement) : dont le rôle est de s'assurer que l'hygiène, le niveau de sécurité et le respect de l'environnement au sein du site, sont acceptables et conformes aux normes internationales régissant la sécurité, l'hygiène et l'environnement, ainsi qu'aux normes du groupe Sanofi.

- ❖ Un département de Production : qui s'occupe de la fabrication proprement dite et du conditionnement des produits du site.
- ❖ Un département Logistique : qui s'occupe de l'approvisionnement en matières premières et articles de conditionnement, des prévisions de distribution des produits finis, et de l'établissement du planning d'utilisation des ateliers de fabrication et de conditionnement
- ❖ Un département Technique : qui s'occupe de gérer l'aspect technique du site : réparation préventive du matériel du site, entretiens des locaux
- ❖ Un département de Développement Industriel qui se charge, entre autres, du développement et de l'optimisation des formes galéniques, du transfert et de la validation des méthodes analytiques au sein du site.

1.2. Méthodologie de travail

1.2.1. Sujet et choix des outils de l'étude

Notre travail a consisté en la réalisation d'une analyse de risques qualité sur un processus très important au niveau du site pharmaceutique: la validation du nettoyage d'un équipement de fabrication.

L'entreprise Maphar, dans l'optique de développer la gestion des risques au sein du site Zenata, avait décidé d'entreprendre des analyses de risques qualité sur divers processus d'activités du site.

Une première réunion a eu lieu en présence des différents acteurs concernés, afin d'expliquer le sujet, de déterminer la méthodologie de travail et les limites des analyses à réaliser.

Le choix d'utiliser l'AMDEC couplée à la méthode des 5 M comme outils d'analyse de risque a été proposé par la Responsable qualité, et validé par les autres participants à la réunion.

Le type d'AMDEC choisi a été l'AMDEC - Processus. Comme relaté dans la partie théorique de notre travail, l'AMDEC-Processus s'applique à des processus de fabrication ; elle est utilisée pour analyser et évaluer la criticité de toutes les défaillances potentielles d'un produit engendrées par son processus.

Le couplage à la méthode des 5M, consiste à classer les modes de défaillances répertoriés en fonction de leur imputabilité aux 5M, à savoir : Main d'œuvre, Matériel, Méthode, Milieu et Matières.

1.2.2. Déroulement de l'AMDEC

a) ETAPE 1 : CONSTITUTION DE L'EQUIPE DE TRAVAIL

L'équipe chargée de cette analyse était constituée de : la responsable Qualité, la responsable du service Qualification-Validation-Métrologie, la responsable de la validation du nettoyage et de ma personne.

Le but de l'étude était d'analyser les risques relatifs aux opérations de validation du nettoyage des équipements au niveau du site Zenata.

b) ETAPE 2 : ETUDE FONCTIONNELLE

Cette étape a consisté en l'appréhension du processus de validation du nettoyage. Afin de pouvoir identifier les potentielles défaillances, il était d'abord nécessaire de bien connaître le déroulement du nettoyage des équipements ainsi que le processus de sa validation au sein du site.

Pour cela, il a été décidé, sur proposition de la responsable de la validation du nettoyage, d'utiliser comme matériel de travail, la documentation relative au processus de validation du nettoyage au niveau du site Zenata, plus précisément : la procédure de validation du nettoyage d'un équipement de fabrication de forme solide au niveau du site, ainsi que les étapes du protocole de validation du nettoyage d'un produit « worst case », que nous nommerons « **produit X** » pour des raisons de confidentialité.

A noter qu'un produit « worst case » ou produit « pire-cas » fait partie de la liste des produits fabriqués sur le site, les plus difficiles à nettoyer, liste déterminée grâce à la réalisation d'une approche matricielle basée sur des données scientifiques en tenant compte des paramètres suivants : la plus haute toxicité, la plus forte difficulté à être nettoyé, la plus faible solubilité (Confer partie théorique).

L'équipe de travail a donc procédé à la prise de connaissance de la procédure de validation du nettoyage, ainsi que du protocole de validation du nettoyage du produit X afin de mieux appréhender le processus.

c) ETAPE 3 : ETUDE QUALITATIVE DES DEFAILLANCES

Suite à l'étude fonctionnelle, nous avons entrepris d'identifier les défaillances potentielles pouvant survenir à chaque étape de l'opération de validation du nettoyage du produit X. Pour chaque défaillance identifiée, nous avons ensuite déterminé les causes probables ainsi que les effets/ conséquences éventuelles pour l'entreprise et pour le consommateur.

La méthode des « 5 M » nous a permis de classifier les causes en 5 catégories : Main d'œuvre, matériel, milieu, méthode et matières.

d) ETAPE 4 : ETUDE QUANTITATIVE

Une fois les modes de défaillances identifiés, nous sommes passés à leur évaluation. Pour cela, nous avons estimé la criticité de chaque défaillance identifiée en se basant sur les critères suivants:

- la fréquence d'apparition du mode de défaillance ou son « occurrence » **O**
- sa probabilité de non-détection ou « détectabilité » **D**
- ses conséquences sur le client/utilisateur ou « sévérité » **S**.

Des grilles de cotation pour chaque critère d'estimation ont été proposées par la Responsable Qualité du site et adoptées après discussion par l'équipe ; Ces grilles avaient déjà servi lors d'études réalisées sur d'autres sites du groupe Sanofi ; ceci dans le but d'apporter un jugement chiffré pour chaque critère et pouvoir mieux estimer la criticité de la défaillance.

- **Sévérité ou Gravité** : quelle est la gravité relative des effets ?

Tableau XII : Valeurs d'évaluation de la sévérité

Valeur	Sévérité	Description
6	Sévère	Réclamation/ produit non efficace/rejet de lot
4	Élevée	Réclamation/ perte significative de l'efficacité du produit /arrêt de production
3	Moyenne	Réclamation/ perte modérée de l'efficacité du produit
2	Faible	Modification physico-chimique sans impact sur l'efficacité du produit
1	Sans impact	Pas de modification physico-chimique donc pas d'impact sur l'efficacité du produit

- **Occurrence** : Quelle est la probabilité relative d'apparition des causes ?

Tableau XIII : Valeurs d'évaluation de l'occurrence

Valeur	Occurrence	Description
3	Élevée	Fréquent/ plus de 30% de produits impactés
2	Modérée	Probable/ entre 10 et 30% de produits impactés
1	Faible	Improbable ou rare/ moins de 10% de produits impactés

- **Détection** : Quelle est l'efficacité relative des contrôles ?

Tableau XIV : Valeurs d'évaluation de la détection

Valeur	Détection	Description
1	Elevée	Détection à réception ou lors des contrôles IPC et PF
2	Modérée	Anomalie parfois détectée
3	Faible	Anomalie rarement détectée avant d'atteindre le patient

La cotation des critères d'estimation a permis de calculer l'indice de priorité de risque IPR(Risk Priority Number **RPN** en anglais), encore appelé indice de criticité **C** de la défaillance considérée par cette formule :

$$C = S \times O \times D$$

L'indice de criticité est donc le produit des scores obtenus pour l'occurrence, la détection et la sévérité d'une défaillance considérée. Il répond à la question : quelle est la priorité des points listés ?

e) ETAPE 5 : LA HIERARCHISATION

Une fois la criticité de chaque mode de défaillance déterminée, il nous fallait les classer afin de déterminer celles nécessitant des actions correctives ou préventives prioritaires.

En fonction des scores de criticité obtenus, nous avons donc défini une échelle de priorité :

Tableau XV : Echelle de priorité de risque

Echelle	RPN	Description
18 à 54	Elevée	Action immédiatement requise
8 à 17	Moyenne	Action recommandée à planifier
1 à 7	Faible	Risque acceptable ; pas d'action requise

f) ETAPE 6 : la recherche des actions préventives/correctives

Après hiérarchisation l'équipe s'est attaquée à réduire l'indice de criticité par des actions qui visent à :

- la réduction de la probabilité d'occurrence ;

- la réduction de la probabilité de non-détection ;
- la réduction de la gravité de la défaillance.

Comme le recommandent les principes de gestion de risques, les actions correctives/préventives ont été proposées proportionnellement au niveau de risque estimé. Les propositions faites ont été ensuite soumises à l'approbation de la directrice qualité du site.

g) ETAPE 7 : le suivi des actions et la réévaluation de la criticité

Pour chaque mode de défaillance relevé, un nouvel indice de criticité a été calculé, de la même façon que précédemment mais en prenant en compte les actions correctives et préventives approuvées par la directrice qualité. L'objectif de cette réévaluation était de déterminer l'impact des actions proposées.

h) ETAPE 8 : la présentation des résultats

Les résultats de notre étude ont ensuite été présentés dans le tableau type AMDEC ci-après :

Tableau XVI : Trame du tableau AMDEC

Etape du procédé	5 M	Risque de défaillance	Potentiels Effets de la défaillance	SEVERITE (SEV)	Causes potentielles	OCCURRENCE (OCC)	Contrôles en routine	DETECTION (DET)	CRITICITE	Actions proposées (p)	pSEVERITE	pOCCURRENCE	pDETECTION	pCRITICITE
Quelle est l'étape du procédé considérée ?		Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé ?	Quel impact a eu / aurait cette défaillance ?		Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance ?		Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit l'origine soit la défaillance ?			Quelles sont les actions possibles pour réduire la SEV des effets, l'OCC de la défaillance ou améliorer la DET ?				
...	...	...	...	:	...	:	...	:	:	...	:	:	:	:
...	...	...	...	:	...	:	...	:	:	...	:	:	:	:

NB : « pSEVERITE », « pOCCURRENCE », « pDETECTION » et « pCRITICITE » correspondent aux valeurs escomptées après application des actions proposées.

RESULTATS



2. RESULTATS

2.1. Le tableau AMDEC

Le tableau AMDEC ci-après présente les résultats de l'analyse des risques. Il est l'aboutissement des étapes décrites précédemment.

Ces résultats ont été présentés selon les étapes du processus de validation du nettoyage considérées, à savoir :

- Pré-requis à la validation du nettoyage
 - Qualification du personnel
 - Qualification de l'équipement/matière
 - Validation des procédures d'analyse
 - Validation de la procédure de nettoyage
- Mise en place et exécution de la stratégie de validation du nettoyage
 - Choix du produit "pire cas"
 - Détermination des critères d'acceptation/contamination
 - Détermination des zones critiques de l'équipement
 - Plan d'échantillonnage : réalisation des prélèvements, analyse des prélèvements et détermination du taux de recouvrement
 - Durée de validité du nettoyage
 - Conditions de revalidation

2.1.1. Pré-requis à la validation du nettoyage

2.1.1.1. Qualification du personnel

Tableau XVII : Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de la qualification du personnel.

5 M	Risque de défaillance Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé?	Potentiels Effets de la défaillance Quel impact a eu / aurait cette défaillance ?	SEVERITE (SEV)	Causes potentielles Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance?	OCCURRENCE (OCC)	Contrôles en routine Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit l'origine soit la défaillance ?	DETECTION (DET)	CRITICITE	Actions proposées (p) Quelles sont les actions possibles pour réduire la SEV des effets, l'OCC de la défaillance ou améliorer la DET?	pSEVERITE	pOCCURRENCE	pDETECTION	pCRITICITE
Main d'œuvre	- Opérateur chargé du nettoyage non qualifié	- Nettoyage non correctement réalisé - Validation à refaire : perte de temps et d'argent	4	- Mauvaise formation de l'opérateur chargé du nettoyage	2	- Formation de tous les opérateurs chargés du nettoyage	1	8	- Formation adéquate et supervision périodique de tous les opérateurs chargés du nettoyage	4	1	1	4
	- Opérateur chargé de l'échantillonnage non qualifié	- Prélèvement mal réalisé ; - Impact sur la décision de validation : validation à refaire : perte de temps et d'argent	4	- Mauvaise formation de l'opérateur chargé de l'échantillonnage	2	- Formation de tous les opérateurs chargés de l'échantillonnage dans le cadre de la validation du nettoyage	1	8	- S'assurer de la qualification du personnel concerné avant le début de la validation ; - Formation adéquate et supervision périodique des opérateurs	4	1	1	4
	- Technicien chargé de la réalisation des analyses non qualifié	- Résultats d'analyses erronés ; - Impact sur la décision de validation : validation à refaire : perte de temps et d'argent	4	- Mauvaise formation du technicien de laboratoire	2	- Formation adéquate de tous les techniciens de laboratoire chargés de la réalisation des analyses dans le cadre de la validation du nettoyage	1	8	- S'assurer de la qualification du personnel concerné avant le début de la validation ; - Formation adéquate et supervision périodique des techniciens de laboratoire dans le cadre de la validation	4	1	1	4

2.1.1.2. Qualification de l'équipement/matière

Tableau XVIII : Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de la qualification de l'équipement/matière.

5 M	Risque de défaillance Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé?	Potentiels Effets de la défaillance Quel impact a eu / aurait cette défaillance ?	SEVERITE (SEV)	Causes potentielles Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance?	OCCURRENCE (OCC)	Contrôles en routine Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit l'origine soit la défaillance ?	DETECTION (DET)	CRITICITE	Actions proposées (p) Quelles sont les actions possibles pour réduire la SEV des effets, l'OCC de la défaillance ou améliorer la DET?	pSEVERITE	pOCCURRENCE	pDETECTION	pCRITICITE
Matériel	- Equipement non qualifié	- Biais lors de l'utilisation de l'équipement ; - Risque de contamination croisée	4	- Documentation utilisateur non suffisamment détaillée; - Fiche "état matériel" non mise à jour	2	- S'assurer de la qualification de l'équipement avant le début de la validation	1	8	- Vérification systématique de la qualification de l'équipement avant le début de la validation	4	1	1	4
Matière	- Agents de nettoyage non qualifiés	- Risque de contamination croisée ; - Validation à refaire : perte de temps et d'argent	4	- La documentation transmise par le fournisseur est incomplète ; - Le fournisseur ne peut pas garantir une constante qualité de l'agent de nettoyage	2	- Vérification du statut des agents de nettoyage avant début de la validation	1	8	- Vérification systématique du statut des agents de nettoyage avant le début de la validation	4	1	1	4

2.1.1.3. Validation des procédures d'analyse

Tableau XIX : Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de validation des procédures d'analyse.

5 M	Risque de défaillance Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé?	Potentiels Effets de la défaillance Quel impact a eu / aurait cette défaillance ?	SEVERITE (SEV)	Causes potentielles Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance?	OCCURRENCE (OCC)	Contrôles en routine Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit l'origine soit la défaillance ?	DETECTION (DET)	CRITICITE	Actions proposées (p) Quelles sont les actions possibles pour réduire la SEV des effets, l'OCC de la défaillance ou améliorer la DET?	pSEVERITE	pOCCURRENCE	pDETECTION	pCRITICITE
Méthode	- Procédure d'analyse des échantillons pour la validation du nettoyage du produit "pire cas" retenu non validée	- Risque de biais des paramètres de validation ; - Nécessité de valider une procédure d'analyse adaptée: contrainte de temps et de moyens	4	- Techniques d'analyse non maîtrisées ou non répétables	2	- Passage à un autre produit "pire cas"	1	8	- Concertation avec le laboratoire de contrôle qualité afin de s'assurer de l'existence d'une procédure analytique conforme sur le site avant le début de la validation ; - Passage à un autre produit "pire cas"	4	1	1	4

2.1.1.4. Validation de la procédure de nettoyage

Tableau XX : Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de validation de la procédure de nettoyage.

5 M	Risque de défaillance Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé?	Potentiels Effets de la défaillance Quel impact a eu / aurait cette défaillance ?	SEVERITE (SEV)	Causes potentielles Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance?	OCCURRENCE (OCC)	Contrôles en routine Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit l'origine soit la défaillance ?	DETECTION (DET)	CRITICITE	Actions proposées (p) Quelles sont les actions possibles pour réduire la SEV des effets, l'OCC de la défaillance ou améliorer la DET?	pSEVERITE	pOCCURRENCE	pDETECTION	pCRITICITE
Méthode	- Procédure de nettoyage du produit "pire cas" retenu non explicite	- Pas de reproductibilité du nettoyage ; - Risque de biais des paramètres de validation ; - Nécessité de valider une procédure de nettoyage adaptée: contrainte de temps et de moyens	4	- Instructions non suffisamment précises (exemple ; temps de nettoyage, quantité de solvant non précisés)	2	- Revue de la procédure de nettoyage avant la validation du nettoyage	1	8	- Revue systématique de la procédure de nettoyage avant le début de la validation du nettoyage	4	1	1	4

2.1.2. Mise en place et Exécution de la stratégie de validation du nettoyage

2.1.2.1. Choix du produit "pire cas"

Tableau XXI : Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape du choix du produit "pire cas".

5 M	Risque de défaillance Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé?	Potentiels Effets de la défaillance Quel impact a eu / aurait cette défaillance ?	SEVERITE (SEV)	Causes potentielles Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance?	OCCURRENCE (OCC)	Contrôles en routine Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit l'origine soit la défaillance ?	DETECTION (DET)	CRITICITE	Actions proposées (p) Quelles sont les actions possibles pour réduire la SEV des effets, l'OCC de la défaillance ou améliorer la DET?	pSEVERITE	pOCCURRENCE	pDETECTION	pCRITICITE
Matière	- Impossibilité de fabriquer trois lots du produit "pire cas" retenu au cours de l'année	- Retard de la validation : perte de temps et d'argent	1	- Produit "pire cas" très rarement fabriqué ; - Matières premières en rupture de stock ; - Produit "pire cas" retiré du marché dans l'année	1	- Consultation de la matrice "produits/équipements" et passage au produit "pire cas" suivant	1	1					
Méthode	- Matrice "produit/équipement" non mise à jour	- Impact sur le choix des produits "pire cas" : biais par rapport à la décision de validation	1	- Oubli ou non ajout des nouveaux produits dans la matrice "produit/équipement" ; - Manque de communication entre les services de validation et de production	1	- Revue et mise à jour de la matrice	1	1	- <i>Revue systématique de la matrice avant le début de la validation du nettoyage</i>	1	1	1	1

2.1.2.2. Détermination des critères d'acceptation/ contamination

Tableau XXII : Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de détermination des critères d'acceptation.

5 M	Risque de défaillance Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé?	Potentiels Effets de la défaillance Quel impact a eu / aurait cette défaillance ?	SEVERITE (SEV)	Causes potentielles Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance?	OCCURRENCE (OCC)	Contrôles en routine Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit l'origine soit la défaillance ?	DETECTION (DET)	CRITICITE	Actions proposées (p) Quelles sont les actions possibles pour réduire la SEV des effets, l'OCC de la défaillance ou améliorer la DET?	pSEVERITE	pOCCURRENCE	pDETECTION	pCRITICITE
Méthode	- Erreur de calcul des critères d'acceptation	- Biais de la validation ; - Remise en cause du procédé de nettoyage; - Risque de contamination du produit	4	- Non maîtrise des formules de calcul	1	- Revue des calculs	1	4					

2.1.2.3. Détermination des zones critiques de l'équipement

Tableau XXIII : Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de détermination des zones critiques de l'équipement à nettoyer.

5 M	Risque de défaillance Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé?	Potentiels Effets de la défaillance Quel impact a eu / aurait cette défaillance ?	SEVERITE (SEV)	Causes potentielles Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance?	OCCURRENCE	Contrôles en routine Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit l'origine soit la défaillance ?	DETECTION (DET)	CRITICITE	Actions proposées (p) Quelles sont les actions possibles pour réduire la SEV des effets, l'OCC de la défaillance ou améliorer la DET?	pSEVERITE	pOCCURRENCE	pDETECTION	pCRITICITE
Milieu	- Points critiques du local/ équipement à nettoyer non correctement identifiés	- Validation mal réalisée ; - Risque de contamination du produit ; - Validation à refaire : perte de temps et d'argent	4	- Caractéristiques environnementales du local non maîtrisées ; - Mauvaise évaluation des points critiques	2	- Qualification des locaux	1	8	- Revue de la qualification des locaux avant la validation du nettoyage	4	1	1	4
Méthode	- Matrice de criticité globale (classement des zones critiques) non réalisée pour l'équipement à nettoyer	- Validation mal réalisée; - Risque de contamination du produit ; - Validation à refaire : perte de temps et d'argent	4	- Nouvel équipement	1	- Détermination des zones critiques pour le nettoyage de tout équipement sur le site	1	4	- Revue de la matrice de criticité globale de l'équipement avant le début de la validation du nettoyage	4	1	1	4

2.1.2.4. Plan d'échantillonnage : prélèvements - analyses - taux de recouvrement

Le tableau suivant présente les résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape du plan d'échantillonnage qui regroupe : le prélèvement des échantillons, leurs analyses, le calcul du taux de recouvrement.

Tableau XXIV : Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape du plan d'échantillonnage

5 M	Risque de défaillance Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé?	Potentiels Effets de la défaillance Quel impact a eu / aurait cette défaillance ?	SEVERITE (SEV)	Causes potentielles Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance?	OCCURENCE (OCC)	Contrôles en routine Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit l'origine soit la défaillance ?	DETECTION (DET)	CRITICITE	Actions proposées (p) Quelles sont les actions possibles pour réduire la SEV des effets, l'OCC de la défaillance ou améliorer la DET?	pSEVERITE	pOCCURENCE	pDETECTION	pCRITICITE
Main d'œuvre	- Prélèvement non correctement réalisé	- Résultats d'analyse erronés impactant sur la décision de validation ; - Risque de contamination du produit ; - Validation à reprendre : perte de temps et d'argent	4	- Non suivi ou non-respect des instructions de prélèvement par l'opérateur	2	- Formation de l'opérateur chargé du prélèvement (qualification de l'opérateur)	1	8	- Revue périodique de la formation de l'opérateur chargé du prélèvement	4	1	1	4
	- Prélèvement non réalisé à temps	- Résultats d'analyse erronés impactant sur la décision de validation ; - Validation à reprendre : perte de temps et d'argent	4	- Non suivi des instructions de prélèvement et du planning de prélèvement par l'opérateur	2	- Formation de l'opérateur chargé du prélèvement (qualification de l'opérateur)	1	8	- Revue périodique de la formation de l'opérateur chargé du prélèvement	4	1	1	4
	- Oubli de prélèvement	- Validation incomplète du nettoyage ; - Risque de contamination croisée du produit suivant	4	- Non-respect des consignes de prélèvement par l'opérateur	2	- Formation de l'opérateur chargé du prélèvement (qualification de l'opérateur)	1	8	- Revue périodique de la formation de l'opérateur chargé du prélèvement	4	1	1	4

Analyse des risques qualité en industrie pharmaceutique : application à la validation du nettoyage d'un équipement

5 M	Risque de défaillance Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé?	Potentiels Effets de la défaillance Quel impact a eu / aurait cette défaillance ?	SEVERITE (SEV)	Causes potentielles Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance?	OCCURRENCE (OCC)	Contrôles en routine Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit l'origine soit la défaillance ?	DETECTION (DET)	CRITICITE	Actions proposées (p) Quelles sont les actions possibles pour réduire la SEV des effets, l'OCC de la défaillance ou améliorer la DET?	pSEVERITE	pOCCURRENCE	pDETECTION	pCRITICITE	
Main d'œuvre	- Mauvaise identification des prélèvements	- Résultats d'analyse erronés impactant la décision de validation ; - Validation à refaire : perte de temps et d'argent	4	- Non suivi des instructions de prélèvement par l'opérateur ; - Distraction de l'opérateur ; - Non-respect des BPF	2	- Formation de l'opérateur (qualification de l'opérateur)	1	8	- Revue périodique de la formation de l'opérateur chargé du prélèvement et sensibilisation de l'opérateur aux BPF	4	1	1	4	
	- Contamination du prélèvement par l'opérateur chargé du prélèvement	- Contamination croisée du prélèvement impactant la décision de validation ; - Validation à refaire : perte de temps et d'argent	1	- Non port de gants, masque, protection par l'opérateur ; - Non changement de blouse ;	2	- Formation de l'opérateur par rapport aux origines de contamination croisée	2	4	- Revue de la formation de l'opérateur par rapport aux origines de contamination croisée + BPF	1	1	2	2	
	- Non connaissance de la dernière version du protocole de validation et annexes	- Déroulement de validation erroné, impactant sur la décision de validation ; - Validation à reprendre : perte de temps et d'argent	4	- Non implication de l'opérateur	1	- Sensibilisation de l'opérateur à l'utilisation des versions en vigueur des documents de validation du nettoyage (PCL, fiche, annexes)	2	8	- Sensibilisation périodique de l'opérateur à l'utilisation des versions en vigueur des documents de validation du nettoyage (PCL, fiche, annexes)	4	1	1	4	
	- Inspection visuelle de l'équipement non réalisée	- Risque de prélèvement sur un matériel sale ; - Résultats d'analyse erronés impactant sur la décision de validation ; - Validation à refaire	3	- Mauvaise formation et non implication de l'opérateur	1	- Formation de l'opérateur chargé du prélèvement (qualification de l'opérateur) par rapport à la validation du nettoyage	3	9	- Revue périodique de la formation de l'opérateur chargé du prélèvement	3	1	1	3	

Analyse des risques qualité en industrie pharmaceutique : application à la validation du nettoyage d'un équipement

5 M	Risque de défaillance Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé?	Potentiels Effets de la défaillance Quel impact a eu / aurait cette défaillance ?	SEVERITE (SEV)	Causes potentielles Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance?	OCCURRENCE (OCC)	Contrôles en routine Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit l'origine soit la défaillance ?	DETECTION (DET)	CRITICITE	Actions proposées (p) Quelles sont les actions possibles pour réduire la SEV des effets, l'OCC de la défaillance ou améliorer la DET?	pSEVERITE	pOCCURRENCE	pDETECTION	pCRITICITE	
Main d'œuvre	- Mauvaise connaissance de l'équipement et des matériaux constitutants (téflon,inox, ...)	- Prélèvements non correctement réalisés ; - Analyses erronées impactant sur la décision de validation ; - Validation à refaire : perte de temps et d'argent	4	- Non prise de connaissance du protocole de validation du nettoyage par l'opérateur; - Opérateur non impliqué	1	- Formation de l'opérateur par rapport aux équipements et aux matériaux	2	8	- Revue périodique de la formation de l'opérateur chargé du prélèvement	4	1	1	4	
	- Non-respect ou non connaissance des instructions de contrôle	- Résultats d'analyses erronés impactant sur la décision de validation; - Analyses et/ou prélèvements à refaire	4	- Mauvaise formation de l'analyste	2	- Formation de l'analyste (qualification)	1	8	- Revue périodique de la formation de l'analyste	4	1	1	4	
	- Mauvaise manipulation des équipements d'analyse	- Résultats d'analyses erronés ; - Analyses à refaire : perte de temps et d'argent	4	- Mauvaise formation de l'analyste	2	- Formation de l'analyste (qualification)	1	8	- Revue périodique de la formation de l'analyste	4	1	1	4	
	- Mauvaise connaissance des formules de calcul	- Résultats d'analyse erronés; - Impact sur la décision de validation	4	- Mauvaise formation de l'analyste et mauvaise compréhension des formules de calcul	1	- Formation de l'analyste (qualification)	1	4	- <i>Revue périodique de la formation de l'analyste</i>	4	1	1	4	

Analyse des risques qualité en industrie pharmaceutique : application à la validation du nettoyage d'un équipement

5 M	Risque de défaillance Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé?	Potentiels Effets de la défaillance Quel impact a eu / aurait cette défaillance ?	SEVERITE (SEV)	Causes potentielles Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance?	OCCURRENCE (OCC)	Contrôles en routine Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit l'origine soit la défaillance ?	DETECTION (DET)	CRITICITE	Actions proposées (p) Quelles sont les actions possibles pour réduire la SEV des effets, l'OCC de la défaillance ou améliorer la DET?	pSEVERITE	pOCCURRENCE	pDETECTION	pCRITICITE
Matériel	- Matériels de prélèvement contaminés (compresses, écouvillonnage s, gants, solvant)	- Résultats d'analyse erronés dus à l'augmentation du risque de contamination croisée des prélèvements ; - Validation à refaire ; perte de temps et d'argent	4	- Mauvais stockage du matériel de prélèvement	1	- Formation de l'opérateur chargé du prélèvement sur le stockage du matériel de prélèvement	2	8	- Vérification systématique du statut des matériels de prélèvement (matériels qualifiés ou pas) avant usage	4	1	1	4
	- Support de prélèvement non adapté	- Résultats biaisés impactant la décision de validation ; - Validation à refaire : perte de temps et d'argent ;	4	- Relargage de fibres par le support de prélèvement (écouvillon,)	1	- S'assurer de la qualification du matériel de prélèvement avant le début de la validation	1	4	- Vérification systématique de la qualification du matériel de prélèvement avant le début de la validation	4	1	1	4
	- Equipements d'analyse non qualifiés (HPLC,CPG,...)	- Résultats d'analyse erronés ou difficulté de mise au point ; - Analyses à refaire : perte de temps et d'argent	4	- Non vérification du statut de l'équipement avant utilisation ; - Limites de mesure des appareils non adaptées à la validation du nettoyage	1	- Qualification de l'équipement	1	4	- Vérification du statut des équipements avant le début de la validation du nettoyage	4	1	1	4

Analyse des risques qualité en industrie pharmaceutique : application à la validation du nettoyage d'un équipement

5 M	Risque de défaillance Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé?	Potentiels Effets de la défaillance Quel impact a eu / aurait cette défaillance ?	SEVERITE (SEV)	Causes potentielles Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance?	OCCURRENCE (OCC)	Contrôles en routine Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit l'origine soit la défaillance ?	DETECTION (DET)	CRITICITE	Actions proposées (p) Quelles sont les actions possibles pour réduire la SEV des effets, l'OCC de la défaillance ou améliorer la DET?	pSEVERITE	pOCCURRENCE	pDETECTION	pCRITICITE
Méthode	- Non prise en compte de la nature des prélèvements	- Prélèvements mal réalisés ; - Impact sur la décision de validation	4	- Instructions de prélèvement non suffisamment précises	2	- Revue des consignes de prélèvements avant le début de la validation	1	8	- Revue systématique des consignes de prélèvements avant le début de la validation	4	1	1	4
	- Mauvais choix de la méthode d'analyse choisie	- Biais de la validation	4	- Méthode analytique choisie pas assez sensible/spécifique	2	- Utilisation d'une procédure analytique validée par l'Assurance qualité	1	8	- Concertation avec le laboratoire de contrôle qualité afin de s'assurer de l'existence d'une procédure analytique conforme sur le site avant le début de la validation: revue et revalidation si besoin	4	1	1	4
Milieu	- Zone de prélèvement non parfaitement définie ou délimitée	- Erreur de calcul du taux de recouvrement - Impact sur la décision de validation	4	- Instructions de prélèvement non suffisamment précises	2	- Revue des consignes de prélèvements avant le début de la validation	1	8	- Revue systématique des consignes de prélèvements avant le début de la validation	4	1	1	4

2.1.2.5. Durée de validité du nettoyage

Tableau XXV : Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape de détermination de la durée de validité du nettoyage.

5 M	Risque de défaillance Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé?	Potentiels Effets de la défaillance Quel impact a eu / aurait cette défaillance ?	SEVERITE (SEV)	Causes potentielles Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance?	OCCURRENCE	Contrôles en routine Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit l'origine soit la défaillance ?	DETECTION (DET)	CRITICITE	Actions proposées (p) Quelles sont les actions possibles pour réduire la SEV des effets, l'OCC de la défaillance ou améliorer la DET?	pSEVERITE	pOCCURRENCE	pDETECTION	pCRITICITE
Méthode	- Mauvaise évaluation du "temps sale"	- Impact sur l'efficacité du nettoyage : impact sur la décision de validation du nettoyage	4	- Pas assez d'expérience des opérateurs pour évaluer correctement le temps sale : non prise en compte des caractéristiques de l'équipement à nettoyer	2	- Validation du temps sale	1	8	- Concertation du Responsable de la validation du nettoyage avec le chef d'atelier production + les opérateurs concernés afin de bien évaluer le "temps sale"	4	1	1	4
	- Mauvaise évaluation du "temps propre"	- Impact sur l'efficacité du nettoyage : impact sur la décision de validation du nettoyage	4	- Pas assez d'expérience des opérateurs pour évaluer correctement le temps propre : non prise en compte des caractéristiques de l'équipement à nettoyer	2	Validation du temps sale	1	8	- Concertation du Responsable de la validation du nettoyage avec le chef d'atelier production + les opérateurs concernés afin de bien évaluer le "temps propre"	4	1	1	4

2.1.2.6. Conditions de revalidation

Tableau XXVI : Résultats de l'AMDEC réalisée sur l'étape : Conditions de revalidation.

5 M	Risque de défaillance Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé?	Potentiels Effets de la défaillance Quel impact a eu / aurait cette défaillance ?	SEVERITE (SEV)	Causes potentielles Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance?	OCCURRENCE	Contrôles en routine Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit l'origine soit la défaillance ?	DETECTION (DET)	CRITICITE	Actions proposées (p) Quelles sont les actions possibles pour réduire la SEV des effets, l'OCC de la défaillance ou améliorer la DET?	pSEVERITE	pOCCURRENCE	pDETECTION	pCRITICITE
Méthode	- Déviations remarquées lors des contrôles en routine (exemple : limites résiduelles supérieures à la norme)	- Processus non contrôlé : revalidation nécessaire du nettoyage	4	- Changement de concentration non notifié d'un agent de nettoyage, ...	1	- Revue périodique de la validation du nettoyage	1	4					
	- Nouveau produit à fabriquer sur le site	- Critères d'acceptation non adaptés au nettoyage du nouveau produit : procédure de nettoyage validée non adapté au nouveau produit	4	- Nouveau produit très difficile à nettoyer	2	- Revalidation du nettoyage en cas d'introduction d'une nouvelle formule sur le site	1	8	- Revalidation systématique du nettoyage en cas d'introduction d'une nouvelle formule sur le site	4	1	1	4

2.2. Répartition du nombre de « modes de défaillances-causes- effets » pour chaque étape du procédé

Tableau XXVII : Nombre de modes de défaillances relevés, de causes et de conséquences potentielles, par étape du procédé

Etape du procédé		Nombre de modes de défaillances	Nombre de causes potentielles	Nombre d'impacts potentiels
Pré-requis à la validation du nettoyage	Qualification du personnel	3	3	3
	Qualification de l'équipement/ matière	2	4	3
	Validation des procédures d'analyse	1	2	3
	Validation de la procédure de nettoyage	1	1	3
Mise en place + exécution de la stratégie de validation du nettoyage	Choix du produit "pire cas"	2	3	3
	Détermination des critères d'acceptation	1	1	3
	Détermination des zones critiques de l'équipement	2	3	3
	Plan d'échantillonnage (réalisation des prélèvements - analyse des prélèvements- détermination du taux de recouvrement)	17	5	15
	Durée de validité du nettoyage	2	1	2
	Conditions de revalidation	2	2	2
TOTAL		33	25	40

2.3. Répartition des modes de défaillances en fonction du niveau de criticité

Le tableau suivant indique la répartition des modes de défaillances en fonction de leur niveau de criticité dans l'état actuel (*Avant*) et celui escompté en cas d'application des actions proposées (*Après*).

Tableau XXVIII : Niveau de criticité des modes de défaillances relevés

Nombre de modes de défaillances relevés	Niveau de criticité		
	Faible	Moyen	Critique
<i>Avant</i>	9	24	0
<i>Après</i>	33	0	0

Soit :

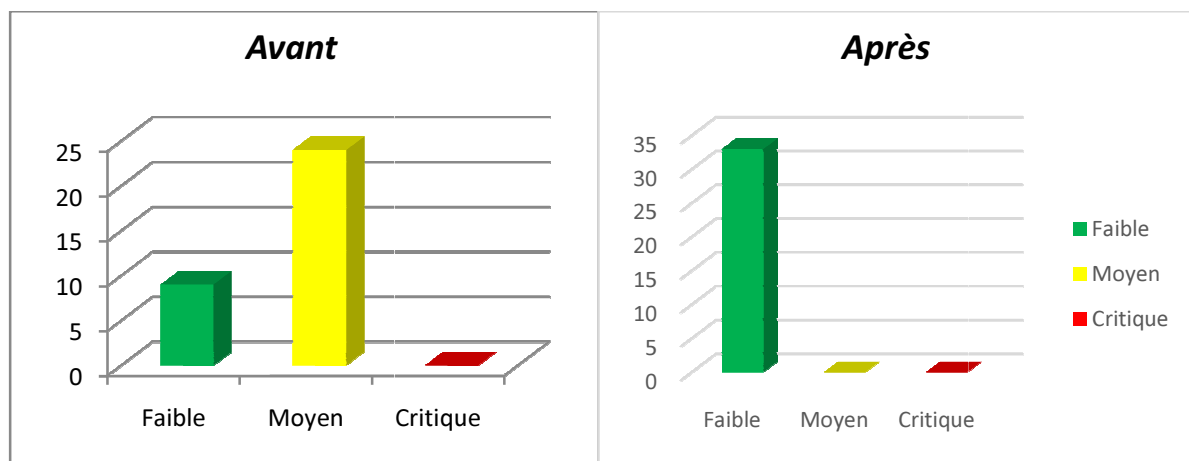


Figure 3 : Niveau de criticité des modes de défaillances relevés

2.4. Répartition des modes de défaillances en fonction de leur niveau de criticité par étape du procédé

Le tableau suivant indique la répartition des modes de défaillances en fonction de leur niveau de criticité par étape du procédé dans l'état actuel (*Avant*) et celui escompté en cas d'application des actions proposées (*Après*).

Tableau XXIX : Répartition de la criticité des modes de défaillances par étape du procédé

Etape du procédé		Nombre de modes de défaillances faibles		Nombre de modes de défaillances moyennes		Nombre de modes de défaillances critiques	
		<i>Avant</i>	<i>Après</i>	<i>Avant</i>	<i>Après</i>	<i>Avant</i>	<i>Après</i>
Pré-requis à la validation du nettoyage	Qualification du personnel	0	3	3	0	0	0
	Qualification de l'équipement/ matière	0	2	2	0	0	0
	Validation des procédures d'analyse	0	1	1	0	0	0
	Validation de la procédure de nettoyage	0	1	1	0	0	0
Mise en place + exécution de la stratégie de validation du nettoyage	Choix du produit "pire cas"	2	2	0	0	0	0
	Détermination des critères d'acceptation	1	1	0	0	0	0
	Détermination des zones critiques de l'équipement	1	2	1	0	0	0
	Plan d'échantillonnage (réalisation des prélèvements - analyse des prélèvements- détermination du taux de recouvrement)	4	17	13	0	0	0
	Durée de validité du nettoyage	0	2	2	0	0	0
	Conditions de revalidation	1	2	1	0	0	0
TOTAL		9	33	24	0	0	0

2.5. Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M

Tableau XXX : Nombre de modes de défaillances en fonction des 5M

5M	Main d'œuvre	Matériel	Méthode	Matière	Milieu
Nombre de modes de défaillances relevées	14	4	11	2	2

Soit en pourcentage :

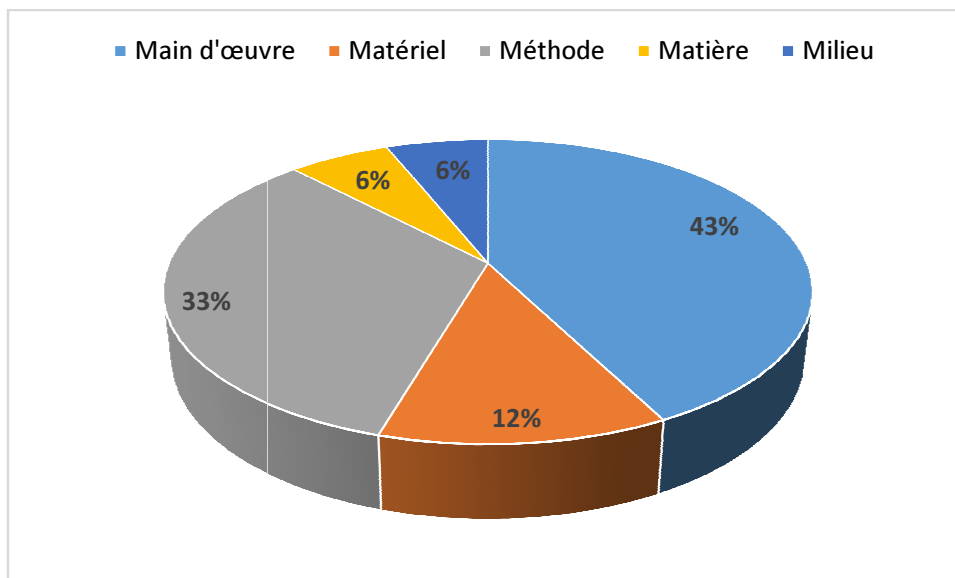


Figure 4 : Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M

2.6. Répartition des modes de défaillances en fonction de leur niveau de criticité et des 5M

Le tableau suivant indique la répartition des modes de défaillances en fonction de leur niveau de criticité et des 5M dans l'état actuel (*Avant*) et celui escompté en cas d'application des actions proposées (*Après*).

Tableau XXXI : Niveau de criticité des modes de défaillances en fonction des 5M

5M/ Niveau de criticité	Nombre de modes de défaillances faibles		Nombre de modes de défaillances moyennes		Nombre de modes de défaillances critiques	
	<i>Avant</i>	<i>Après</i>	<i>Avant</i>	<i>Après</i>	<i>Avant</i>	<i>Après</i>
Main d'œuvre	2	14	12	0	0	0
Matériel	2	4	2	0	0	0
Méthode	4	11	7	0	0	0
Matière	1	2	1	0	0	0
Milieu	0	2	2	0	0	0

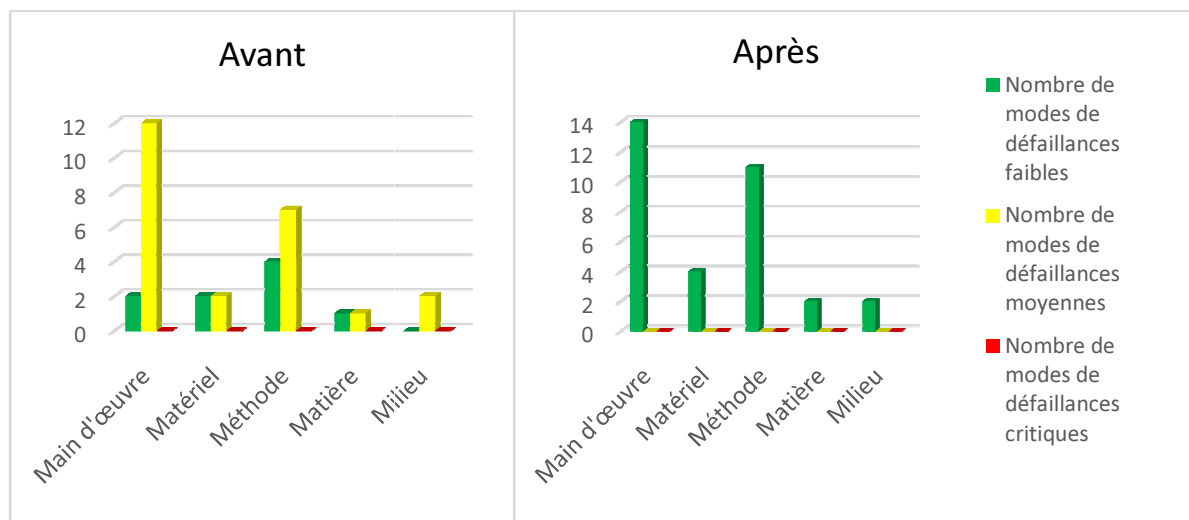


Figure 5 : Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M et de leur criticité

2.7. Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M et des étapes du procédé

Tableau XXXII : Nombre de modes de défaillances par étape du procédé et en fonction des 5M

Etapes du procédé		Main d'œuvre	Matériel	Méthode	Matière	Milieu
Pré-requis à la validation du nettoyage	Qualification du personnel	3	0	0	0	0
	Qualification de l'équipement/matière	0	2	0	0	0
	Validation des procédures d'analyse	0	0	1	0	0
	Validation de la procédure de nettoyage	0	0	1	0	0
Mise en place + exécution de la stratégie de validation du nettoyage	Choix du produit "worst case"	0	0	1	1	0
	Détermination des critères d'acceptation	0	0	1	0	0
	Détermination des zones critiques	0	0	1	0	1
	Plan d'échantillonnage (réalisation des prélèvements - analyse des prélèvements-détermination du taux de recouvrement)	11	3	2	0	1
	Durée de validité du nettoyage	0	0	2	0	0
	Conditions de revalidation	0	0	2	0	0
	TOTAL	14	5	11	1	2

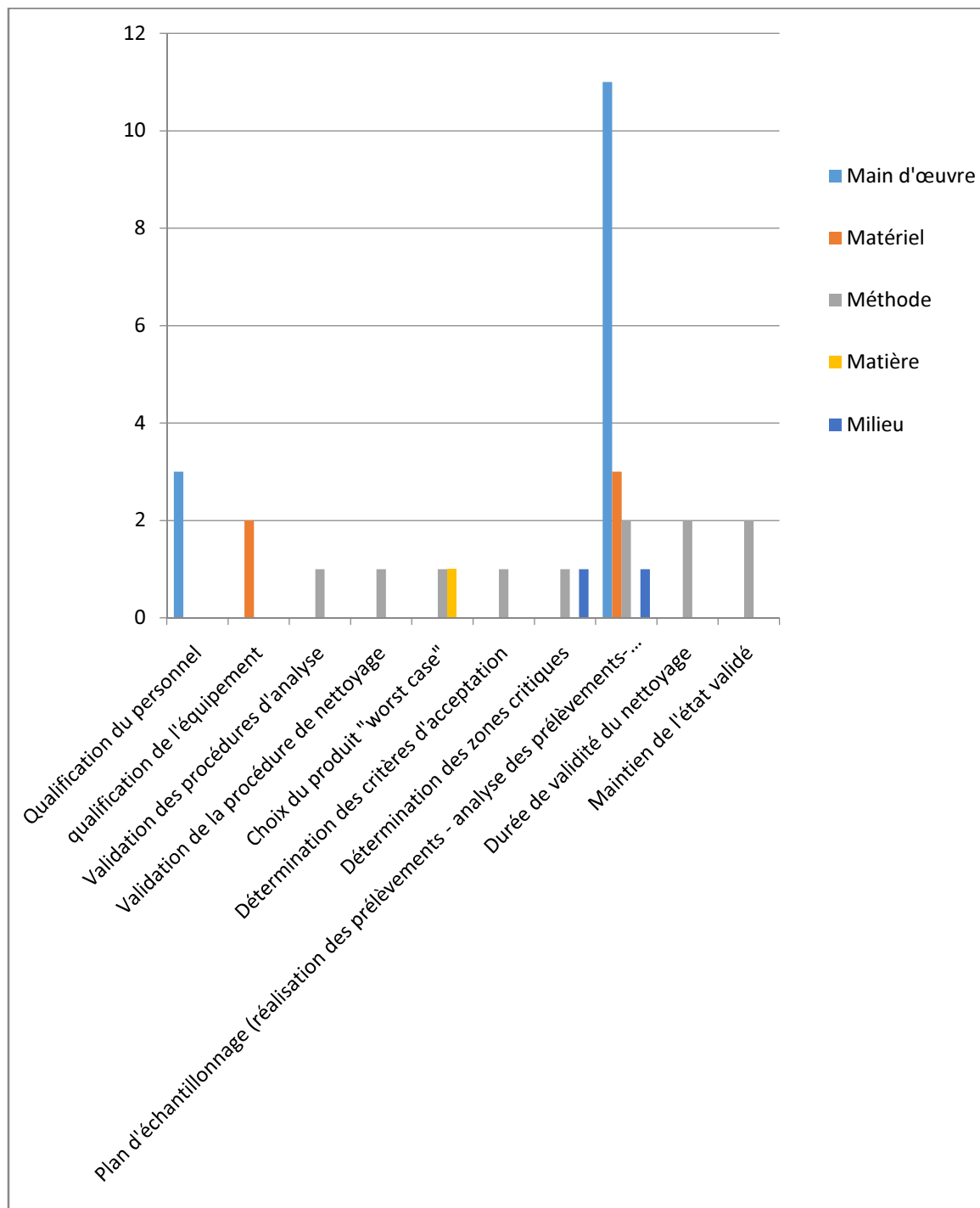


Figure 6 : Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M et des étapes du procédé

ANALYSE ET DISCUSSION



3. ANALYSE ET DISCUSSION

L'objectif principal de cette thèse est de montrer l'intérêt de la gestion des risques en industrie pharmaceutique. La réalisation d'une analyse de risques qualité par l'utilisation de l'AMDEC m'a paru un exemple approprié en tant qu'application très explicite de cette gestion de risque sur un site pharmaceutique industriel. Cette étude nous montre en effet comment un outil de gestion de risques, ici l'AMDEC, peut être utilisé pour minimiser les risques et améliorer la qualité d'un procédé.

L'étude s'inscrivait dans la stratégie d'amélioration continue de la qualité mise en place au niveau du site et portée par le service d'assurance qualité. L'analyse de risque effectuée s'est portée sur un procédé très important en industrie pharmaceutique : la validation du nettoyage d'un équipement. Le choix du procédé a été sur proposition de la directrice qualité du site. J'ai été chargée de mener à bien cette étude et mise en lien avec le service principalement concerné qui est celui de Qualification-Validation.

3.1. Modes de défaillances relevés

Trente-trois (33) modes de défaillances ont été relevés tout le long du procédé ; il est à noter qu'il s'agit d'une liste non exhaustive ; en effet, pour réaliser cette analyse de risque, l'équipe de travail, composée de la responsable qualification- validation, de la responsable qualité ainsi que de moi-même, s'est basée sur la technique de brainstorming en utilisant comme base documentaire le protocole de validation du nettoyage d'un équipement ; il est fort probable que si l'équipe de travail était différente, par exemple composée d'opérateurs chargés de réaliser la validation du nettoyage au niveau du site, les résultats de l'analyse auraient pu être également différents. La notion de subjectivité est donc bien présente quand on utilise l'AMDEC, comme notifiée dans d'autres études (exemple : la thèse du Dr JOLY

LAURE « La gestion des risques en pratique : application d'une méthode AMDEC sur le circuit des dispositifs médicaux en dépôt et à l'essai au CHU de Nantes », 2011), d'où l'importance de bien choisir l'équipe de travail en fonction de l'objectif recherché.

3.2. Répartition des modes de défaillances relevés le long du procédé de validation du nettoyage

Les modes de défaillances relevés lors de notre analyse de risque ne sont pas uniformément répartis le long du procédé de validation du nettoyage ; certaines étapes se révèlent plus risquées que d'autres ; c'est le cas de l'étape du plan d'échantillonnage qui rassemble à elle-seule 51,51% des modes de défaillances relevées ; selon notre analyse, il s'agit de l'étape la plus risquée du procédé. Il s'agit également de l'une des étapes majeures de la validation du nettoyage car ses résultats sont déterminants dans la décision de validation. Notre analyse a permis d'identifier ces risques et d'instaurer une réflexion dans le but de trouver des solutions permettant de sécuriser cette étape si importante pour le procédé.

Le pourcentage de modes de défaillances relevés lors des autres étapes du procédé varie entre 3 et 9% ; on pourrait en conclure que ces étapes comportent moins de risques et sont donc mieux maîtrisées. Mais il faut aussi tenir compte du caractère subjectif et non exhaustif de l'AMDEC ; il se peut que d'autres modes de défaillances existants n'aient pas pu être identifiés par l'équipe de travail.

3.3. Criticité des modes de défaillances relevés (critères de cotations, criticités relevées)

Le calcul de la criticité a été réalisé en se basant sur les grilles de cotation de la sévérité, détection, occurrence, fournies par la responsable qualité du site. Ces grilles de cotation avaient déjà servi dans d'autres analyses de risques AMDEC sur

différents procédés au niveau d'autres sites pharmaceutiques de Sanofi; elles n'ont pas été conçues spécifiquement pour notre étude. Il est alors possible que l'utilisation de ces grilles pour notre étude, sans réflexions préalables sur leur adaptabilité au procédé de validation du nettoyage au niveau du site Zenata, puisse avoir un impact sur la cotation réelle de la criticité de chaque mode de défaillance relevé. Il serait très souhaitable d'accomplir cette démarche pour toute autre analyse de risque ultérieure à réaliser sur le site.

Sur les 33 modes de défaillances relevées, 72,23% sont classées moyennes : des actions sont donc à planifier afin de prévenir et/ou corriger ces défaillances ; les autres modes de défaillances relevées étaient faibles, ne nécessitant aucune action particulière à mettre en place car le risque était jugé acceptable ; par contre aucune défaillance critique n'a été relevée, donc pas d'action immédiate à mettre en place.

L'étape qui comporte le plus de défaillances moyennes est l'étape du plan d'échantillonnage, ce qui la maintient à son statut d'étape la plus risquée du procédé.

3.4. Modes de défaillances et 5M

Lors de notre analyse de risques, nous avons décidé de la coupler avec la méthode des 5M afin de mieux caractériser les modes de défaillances en fonction de leurs causes probables. D'après nos résultats, 43% des modes de défaillances relevés sont liés à la main d'œuvre. Cela peut s'expliquer par la difficulté à maîtriser le facteur humain dans un processus, notamment le degré d'implication de chacun dans l'exécution de ses tâches. Ces résultats démontrent également l'importance d'une bonne formation continue des opérateurs impliqués.

La deuxième cause de défaillance la plus fréquente est la méthode utilisée (33%). Ce résultat nous montre l'importance de la méthodologie utilisée lors d'un processus ; pour que celui-ci soit maîtrisé, la méthodologie utilisée (procédures, instructions) doit être bien réfléchie, précise et assimilable par tous les intervenants.

3.5. Actions correctives et préventives proposées

En fonction des étapes du processus de validation du nettoyage, nous avons proposé des solutions pour 30 modes de défaillances relevés. Les solutions ont été recherchées principalement pour les modes de défaillances de criticité moyenne, ceux de criticité faible étant considérés de risque acceptable, selon nos grilles de cotation. Mais pour certains modes de criticité faible, nous avons quand même amélioré les actions de contrôle déjà mises en place sur le site en les rendant systématiques, ce qui en réduit logiquement le risque (Confer les actions proposées en italique dans le tableau AMDEC, partie Résultats).

Parmi les solutions proposées, la formation du personnel joue une place prépondérante : 46,66 % des propositions concernent la formation des opérateurs impliqués dans le processus de validation du nettoyage ; ces solutions soulignent notamment l'importance d'une formation continue avec supervision périodique afin d'assurer la qualification du personnel et de réduire les risques de défaillance liés à la main d'œuvre, par la réduction de leur occurrence. (Confer tableau AMDEC).

Le deuxième volet de propositions concerne la méthodologie utilisée lors du processus (33%) notamment :

1. La revue systématique (mise à jour) de la matrice « Equipements/ Produits » avant le début de la validation du nettoyage
2. La revue systématique (mise à jour) de la matrice de criticité globale de l'équipement avant le début de la validation du nettoyage
3. La revue systématique des consignes de prélèvements avant le début de la validation du nettoyage
4. La revue systématique de la procédure de nettoyage avant le début de la validation du nettoyage

5. La concertation systématique entre le service de validation et le laboratoire de contrôle qualité afin de s'assurer de l'existence d'une procédure analytique conforme sur le site avant le début de la validation du nettoyage
6. La concertation systématique entre le responsable de la validation du nettoyage et le chef de l'atelier de production par rapport aux modalités d'évaluation du « temps sale » et du « temps propre »
7. La revalidation systématique du nettoyage en cas d'introduction d'une nouvelle formule sur le site

Ces propositions de solutions permettraient de réduire l'occurrence et/ ou d'augmenter la détection de défaillances liées à la méthodologie utilisée.

Par rapport aux modes de défaillances relevés liés au matériel, nous avons préconisé principalement la vérification systématique du statut (qualification) du matériel et des équipements utilisés lors de la validation du nettoyage.

Par rapport aux modes de défaillances relevés liés au milieu, nous avons proposé la revue de la qualification des locaux avant le début de la validation du nettoyage.

En analysant les solutions proposées, nous pouvons remarquer que plusieurs actions de contrôle en cours sur le site par rapport au processus de validation de nettoyage étaient déjà du même ordre ; mais juste en rendant ces contrôles systématiques, nous observons une réduction de la criticité des modes de défaillances relevés.

Il est également à préciser que nous n'avons pas réalisé, dans le cadre de notre travail, d'études approfondies par rapport à la faisabilité et au réalisme des actions proposées (coût, délai, ressources à mettre en œuvre, ...). Nous recommandons qu'une analyse en ce sens soit réalisée au niveau de Maphar afin de juger du réel intérêt de ces actions avant leur mise en œuvre. D'après nos résultats, la criticité de tous les modes de défaillances relevés au cours du procédé redeviendrait faible, si les actions proposées sont mises en œuvre ; il s'agit là de la valeur de criticité escomptée mais elle ne pourra être vérifiée que dans la pratique, ce qui rend nécessaire un suivi régulier pour juger de l'efficacité des actions.

3.6. AMDEC : intérêts, limites

L'utilisation de l'AMDEC processus pour notre étude, nous a permis d'analyser le processus de validation du nettoyage au niveau du site, en profondeur. Les étapes du processus ont été analysées une par une afin de pouvoir déterminer le maximum de défaillances potentielles, mais aussi leurs causes principales et leurs conséquences possibles. Les cotations nous ont permis d'évaluer la criticité de chaque mode de défaillance relevé et ainsi d'établir une hiérarchie, dans le but de définir les points où une action devrait être mise en place afin de rendre le risque acceptable. Suite à cela, des solutions ont été proposées afin de corriger ou prévenir les défaillances relevées.

Nous pouvons donc dire, au vu des résultats de cette étude, que l'AMDEC processus a joué son rôle d'outil de gestion des risques, dans la mesure où son utilisation nous a permis d'anticiper les risques dans le but d'améliorer la performance du processus. En termes d'objectif, nos résultats rejoignent ceux de la littérature : selon les auteurs BITEAU R., BITEAU S. et CHAPEAUCOU R., l'objectif de l'AMDEC est « d'anticiper les défaillances d'un produit, processus ou outil de production afin de lancer des actions correctives et préventives ; la méthode s'appuie sur une analyse méthodique des risques potentiels qui permet de les hiérarchiser afin de traiter les plus importants ; l'intérêt est donc de faire apparaître des points critiques pour les éliminer ou envisager un mode de prévention » [27,66]

Une des difficultés rencontrées lors de la réalisation de notre analyse concerne le temps : les discussions avec l'équipe de travail ont demandé beaucoup d'heures et il était difficile de se coordonner par manque de disponibilité parfois des participants. La même difficulté a été relevée dans d'autres études, notamment par Mr Youcef DEHBI dans sa thèse « Contexte réglementaire et applications industrielles de l'analyse des risques et de leurs criticités à la validation des procédés de fabrication », 2011.

Une autre limite de l'outil AMDEC constatée lors de notre étude est le manque d'exhaustivité dans la détermination des modes de défaillances. Nos résultats sont fortement dépendants de l'expérience des participants à l'étude, ce qui peut être un frein car certaines défaillances potentielles peuvent être occultées.

De même, comme le constate également le Dr LEDOUX Chloé dans sa thèse « Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols », 2014, l'outil AMDEC ne permet pas d'avoir une vision croisée des défaillances possibles et de leurs conséquences. Dans ce cas, des études complémentaires sont nécessaires, par exemple, en utilisant d'autres outils tels que des arbres de défaillances ou des diagrammes de fiabilité.

L'AMDEC ne permet pas également de tenir compte des phénomènes dynamiques. Les résultats de l'AMDEC nous donnent une analyse du processus à un instant T. Cela implique la nécessité de mettre en place des actions à la suite de notre analyse dans le but d'améliorer la maîtrise et la performance du processus. Dans une optique d'amélioration continue, un suivi de ces actions doit être fait afin de juger de leur efficacité et d'autres analyses AMDEC devront être réalisées en fonction des changements éventuels intervenant au niveau du processus dans le futur.

CONCLUSION



L'objectif principal de toute entreprise pharmaceutique est de garantir à ses clients des produits de qualité et de la sécurité requise pour leur emploi.

Dans cette optique, et aussi pour répondre aux exigences réglementaires régissant le secteur, les entreprises pharmaceutiques mettent en œuvre des politiques de management de la qualité. La gestion des risques qualité est l'une des composantes de cette démarche ; elle permet la maîtrise des risques liés aux activités de l'entreprise, dans le but d'assurer la qualité des produits, tout en restant compétitif.

La première partie de notre travail nous fait découvrir la démarche de gestion des risques qualité en industrie pharmaceutique, les normes réglementaires associées, ainsi que différents outils pouvant servir pour une analyse de risques qualité.

Dans une deuxième partie, la réalisation d'une analyse de risques qualité sur le processus de validation du nettoyage d'un équipement, en utilisant comme outil l'AMDEC couplée à la méthode des 5M, au niveau du site Zenata des Laboratoires Maphar, montre l'intérêt d'une démarche d'analyse des risques qualité en industrie pharmaceutique.

Cette application nous a permis d'analyser le processus de validation du nettoyage en profondeur, et d'en relever les risques éventuels. Les étapes critiques du processus ont pu être également identifiées et des solutions ont été proposées visant à prévenir et / ou corriger les défaillances relevées. Ceci a permis d'améliorer la maîtrise du processus de validation de nettoyage d'un équipement au sein du site pharmaceutique et même de l'optimiser afin de garantir la qualité des produits fabriqués.

L'analyse de risque réalisée au cours de notre étude s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue de la qualité au sein du site pharmaceutique Maphar. La méthode peut être appliquée à plusieurs processus d'activités en industrie pharmaceutique. Elle nécessite, certes, une grande disponibilité et charge de travail afin de collecter les informations nécessaires, mais une fois aboutie, elle génère un gain de temps et financier pour l'entreprise à long terme.

La gestion des risques est une pratique en pleine expansion de nos jours dans les entreprises. L'analyse de risque par l'utilisation de l'AMDEC constitue un moyen pratique et efficace pour aboutir à la maîtrise des risques liés à un processus.

RESUME



RESUME

TITRE : Analyse des risques qualité en industrie pharmaceutique : application à la validation du nettoyage d'un équipement

AUTEUR : KUEVIDJIN Kokoé Adjoua Olivia Corine

MOTS CLES :Qualité- Analyse- Risque- AMDEC- Validation- Nettoyage.

La qualité joue un rôle important dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. Afin de garantir un produit efficace et sans danger pour l'utilisateur, les entreprises pharmaceutiques mettent en œuvre un système de management de la qualité au niveau de leurs sites industriels. La gestion des risques qualité fait partie de ce système qui aide à garantir la qualité et la sécurité des médicaments fabriqués.

Le site industriel Maphar Zenata, dans une démarche d'amélioration continue de la qualité de ses prestations, a entrepris la réalisation d'analyses de risques sur plusieurs de ses processus. Notre travail s'inscrit dans ce cadre et s'est déroulé en trois étapes :

- L'explicitation de la notion de gestion et d'analyse de risques qualité dans l'industrie pharmaceutique : concept, cadre réglementaire, démarche et outils d'analyse ;
- La description du processus de validation du nettoyage d'un équipement de production au niveau d'un site industriel pharmaceutique ;
- La réalisation, à titre d'application, d'une analyse de risques qualité de la validation du nettoyage d'un équipement au niveau du site Maphar Zenata, en utilisant l'AMDEC (analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité).

Cette analyse de risques a permis une meilleure maîtrise du processus de validation du nettoyage au niveau de Maphar Zenata, et même de l'améliorer en proposant des solutions aux défaillances relevées.

Sur un plan plus général, notre travail a permis de mettre en exergue l'intérêt de la gestion des risques qualité dans l'industrie pharmaceutique.

ABSTRACT

TITLE: **Quality risks assessment in pharmaceutical industry: application in equipment cleaning validation.**

AUTHOR: KUEVIDJIN Kokoé Adjoua Olivia Corine

KEYWORDS: Quality- Assessment – Risk - FMECA -validation cleaning.

Quality plays an important role in the field of the pharmaceutical industry. To guarantee an effective and safe product for the user, the pharmaceutical companies implement a quality management system in their industrial sites. The quality risk management is a part of this system which helps to guarantee the quality and the safety of made medicine. The industrial site Maphar Zenata, in a continuous improvement approach of the quality of its services, undertook the realization of risk assessment on several of its processes. Our work joins in this frame and took place in three stages:

- The explanation of the notion of quality risk management and assessment in the pharmaceutical industry: concept, regulatory framework, approach and analytical tools;
- The description of the process of cleaning validation of a production equipment at a pharmaceutical industrial site;
- The realization, as application, of a quality risk assessment of cleaning validation of an equipment at the site Maphar Zenata, by using the FMECA (failure modes, effects and critical analysis).

This risk assessment allowed a better control of the process of cleaning validation at Maphar Zenata, and even improved it by proposing solutions to the found failures.

On a more general plan, our work allowed to highlight the interest of the quality risk management in the pharmaceutical industry.

ملخص

العنوان: تحليل مخاطر الجودة في صناعة الأدوية: التطبيق على مصادقة تنظيف الأجهزة والمعدات

المؤلفة : كوفيدجان كوكوي أدجوا أولفيا كورين

كلمات المفتاح : جودة, تحليل, مخاطر, أ.م.د.أ.ك, المصادقة , التنظيف.

تلعب الجودة دورا هاما في مجال صناعة الأدوية. لضمان منتج فعال وآمن لمستخدميه تركز شركات الصيدلة على تنفيذ نظام تدبير للجودة في مواقع إنتاجها. و في إطار إدارة المخاطر والجودة يساعد هذا النظام على ضمان جودة وسلامة الأدوية المنتجة. و قد بدأ الموقع الصناعي **زناتة مافار** ، في إطار التحسين المستمر لجودة خدماته ، في إجراء تقييم لمخاطر العديد من عملياته.

في هذا الإطار تمت دراستنا حسب المراحل التالية :

- توضيح مفهوم إدارة الجودة وتحليل المخاطر في الصناعة الصيدلانية: المفهوم، الإطار التنظيمي، الخطوات و أدوات التحليل.
- وصف عملية التحقق من تنظيف معدات الإنتاج في موقع تصنيع الأدوية.
- كتطبيق؛ تقييم مخاطر الجودة عبر التحقق و مصادقة جودة تنظيف نوعية من معدات موقع **زناتة مافار**، و ذلك باستخدام طريقة AMDEC (تحليل أشكال الإخفاق، تأثيرها، و حالتها الحرجية)

لقد نتج عن هذا التحليل تحكما أفضل في عملية التحقق والمصادقة عن صحة التنظيف في موقع **زناتة مافار**، وساعد على تحسينها باقتراح حلول للإخفاقات التي يتم تحديدها. وقد ساعد عملنا بشكل عام على تسليط الضوء عن أهمية إدارة المخاطر والجودة في صناعة الأدوية.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



- [1] AGENCE FRANCAISE DE NORMALISATION, Gérer et assurer la qualité, Tome 2: Management et assurance qualité, 4e éd., coll. « Recueil de normes AFNOR », Paris, AFNOR, 1992, 376p.
- [2] JURAN J.M., Gestion de la qualité, coll. « AFNOR Gestion », Paris, 1983, 517 p.
- [3] CRUCHANT L., La Qualité, Editions PUF, Coll. Que sais-je ? n° 2779, Paris, 1993.
- [4] BERKCHI NACIRA, Processus d'agrément et de qualification d'un fournisseur de matière première et d'article de conditionnement dans une industrie pharmaceutique, Thèse de pharmacie, Faculté de pharmacie, Université Nancy-I, 2009.
- [5] LANET J., La Qualité Pharmaceutique, Coll. Le médicament : Ethique et réalité industrielle, Ed. De Santé, Ouvrage, Paris, 1993.
- [6] JOLY L., La gestion des risques en pratique : Application d'une méthode AMDEC sur le circuit des dispositifs médicaux en dépôt et à l'essai au CHU de Nantes, Thèse de pharmacie, Faculté de pharmacie de Nantes, 2011, p 36.
- [7] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, Bonnes Pratiques de Fabrication, 2013 disponible au : URL : file:///C:/Documents%20and%20Settings/Mme%20Sakina/Mes%20documents/Downloads/BPF_v2013_09_2013_.pdf
- [8] ISO 9000 :2000 : Systèmes de management de la qualité : principes essentiels et vocabulaire, chapitre 0.2, 2000.
- [9] La roue de Deming, disponible au : URL : www.kaizen-skills.ma/pdca-la-roue-de-deming
- [10] Les normes ISO, disponible au : URL : <http://www.iso.org/iso/fr/qmp>
- [11] Le secrétariat de l'ISO, « Choisir et appliquer, les normes de la famille ISO 9000 », 2009, p 1,3

- [12] Médicaments essentiels : Le Point n°030, réglementation pharmaceutique : l'harmonisation mondiale et l'ICH, 2001 disponible au : URL : <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh3008f/4.html>
- [13] ROCHE Y., Aspects théoriques des nouveaux concepts de gestion de la qualité ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10 : vers un référentiel universel, Paris, 2011.
- [14] Définition du risque dans le Dictionnaire Larousse, disponible au : URL : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/risque/69557?q=risque#68805>
- [15] Définition du risque dans le Dictionnaire Le petit Robert, éditions 2012.
- [16] European Medicines Agency Inspections, Quality Risk Management (ICH Q9), EMA/INS/GMP/79766/2011, 31 Janvier 2011.
- [17] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé ANAES, Principes méthodologiques pour la gestion des risques en établissement de santé, Janvier 2003, 110 p.
- [18] FLAUS J-M, Analyse des risques des systèmes de production industriels et de services, éditions Lavoisier, 2013.
- [19] LEDOUX C., Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols, thèse de pharmacie, UFR de médecine et de pharmacie, Université de Rouen, 2014,p 63-64.
- [20] SIDOR L., LEWUS P., Validation & Compliance: Using Risk Analysis in Process Validation, 1^{er} Février, 2007.
- [21] Quality Risk Management training support, Principes généraux et outils pour l'analyse des risques qualité, Manuel de l'utilisateur, Editions Sanofi, Septembre 2012.

- [22] ARDOUIN A., Les outils qualité : moteurs de l'amélioration continue au sein de l'assurance qualité, Thèse de pharmacie, UFR de médecine et de pharmacie, Université de Rouen, 2008.
- [23] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé ANAES, Méthode et outils des démarches qualité pour les établissements de santé, ANAES, Paris, 2000.
- [24] Agence Française de Normalisation, Norme NFX 60-510, décembre 1986.
- [25] MOUGIN Y., Processus, les outils d'optimisation de la performance, Editions D'organisation, ISBN : 2-7081-3022-6, 2004.
- [26] GRAFF Jean Pierre, Dossier technique du CRTA, Dossier n°3, la méthodologie AMDEC, novembre 2004.
- [27] CHAPEAUCOU R., Techniques d'amélioration continue en production, 33 méthodes et outils pour développer les savoir-faire, Dunot : L'Usine Nouvelle, Paris, 2000, p61-70.
- [28] RECHT J.L, « Failure mode and effect », National Safety Council, 1966.
- [29] Centre d'étude en qualité totale, L'AMDEC, sous la direction du professeur Joseph KELADA, H.E.C., 1994.
- [30] Chrysler Corporation, FMEA, 1986.
- [31] Textes de conférences, Institut de sûreté de fonctionnement, 18 Juin 1991.
- [32] ALDRIGE J., DALE B., « The Application of Failure Mode and Effects Analysis at an automotive components manufacturer », IJQRM, vol 8, n.3, 1991.
- [33] Ford Motors Co., Potential FMEA, Septembre 1988.

- [34] Allied Signal-Bendix Automotive, FMEA, 1991.
- [35] ERNST Claude, « l'AMDEC démystifié », Management et Qualité, printemps 1990.
- [36] LABAN.F, CAUWET.M, CHAMPAULT.V, Validation des procédés de nettoyage, Rapport de la commission SFSTP STP Pharma Pratiques 6 (1) 5-40, 1996.
- [37] TANU.C, DEVES.P, Validation des nettoyages - stages formation professionnelle, IFIS 2012.
- [38] CONTE L., Validation des procédés de nettoyage. Application à un cas concret dans l'industrie pharmaceutique, Thèse de pharmacie, Université Nancy 1, 2003, p 11-12.
- [39] Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, Bonnes Pratiques de Fabrication, France, N°2014/1bis, publié en mars 2014.
- [40] CONTE L., Validation des procédés de nettoyage. Application à un cas concret dans l'industrie pharmaceutique, Thèse de pharmacie, Université Nancy 1, 2003, p 18-19.
- [41] LAFTINE L., Validation de nettoyage des équipements de production dans l'industrie pharmaceutique, Thèse de pharmacie, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohamed V, Rabat, 2010,p 61-62.
- [42] F.LABAN, M.CAUWET, V. CHANPAULT, P.R.DAMPFHOFFER, E.DELESTRE, S.DETOCETAL, Validation of cleaning procedures, STP Pharma Pratiques, 7 (2), 1997,p 87-127.
- [43] LIPSZYC J. L., Plan maître de la validation de nettoyage : Aspect conformité, A3P, 23 Novembre 2004.
- [44] LABAN F., Les journées GMP : Validation des procédés de nettoyage, 9-10 avril 2013.

- [45] LEDOUX C., Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols, thèse de pharmacie, UFR de médecine et de pharmacie, Université de Rouen, 2014, p 35-37.
- [46] US Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, Guidance for industry: Process validation: General Principle and Practices, 2011.
- [47] EUZEN A., Guide de qualification d'un équipement dans les industries de la santé, STP Pharmaceutiques 9 (3), 1999, p 212-224.
- [48] BCMI, Guide de l'ultra-Propreté, 6^{ième} édition, 2008-2009.
- [49] VERGHESE G., Selecting and validating detergents for CIP applications-An Overview, STERIS Corporation, Novembre 2006.
- [50] AURAY S., Procédures de nettoyage d'environnement pharmaceutique A3P, Canada, Novembre 2006, 19p.
- [51] Santé CANADA, Médicaments et produits de santé Q2B : Validation des méthodes d'analyse : Méthodologie, disponible au : URL : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q2b-fra.php>
- [52] LAFTINE L., Validation de nettoyage des équipements de production dans l'industrie pharmaceutique, Thèse de pharmacie, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohamed V, Rabat, 2010, p 70.
- [53] BOUSQUET-BEDU M., DUMANT A., Site pharmaceutique multi-produits : méthodes de groupage en vue de simplifier la validation de nettoyage, S.T.P. Pharma pratiques 10 (5), 2000.
- [54] LEBLANC C., La simplification de la validation de nettoyage : de l'erreur à la prévention, partie 2. A3P - Canada, SNC-Lavalin Pharma.

- [55] LABAN F., Validation des procédés de nettoyage en production, aspects techniques, Deuxième congrès A3P, Tunisie 2005.
- [56] LAFTINE L., Validation de nettoyage des équipements de production dans l'industrie pharmaceutique, Thèse de pharmacie, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohamed V, Rabat, 2010, p 74-76.
- [57] F.LABAN, M.CAUWET, V.CHAMPAULT, P.R.DAMPFHOFER, E.DELESTRE, S.DETOC, F.DURAND, M.J.GIRAULT, L.GRILLET, A.LORET, C.MARTIN-DELORY, P.MICHEL, C.NIVET, A.PICAUT, E.PREVOST, M.SARRADIN, R. DE LA TOUR, P.TROTEMANN, J.WILLEMS, Validation des procédés de nettoyage : Rapport d'une commission SFSTP, STP Pharma pratiques 6 (1) 5-40, 1996.
- [58] VANHOODYDONCK J.P., Validation de nettoyage : un point clé des BPF, STP Pharma pratiques 10 (5), 2000,p 266-269.
- [59] LEE J.Y., FDA Compliance issues for cleaning validation, STP Pharma pratiques 10 (5), 2000, p292-295.
- [60] BAILLY J., Stratégie de validation nettoyage en industrie chimique et pharmaceutique, Th D Pharm, Lyon, 2005.
- [61] F.LABAN, M.BOUSQUET-BEDU, J.ALBADINE, M.BARBU,M.N.BONVARLET, M.COLLARD, C.GONCALVES, A.LECLERC, G.LEMELAND, F.MORVAN, M.H.OURSSEL, M.PERREAU, M.VIGUIER-FREEMAN, Méthodes de prélèvement et méthodes analytiques pour le contrôle et/ou la validation de nettoyage, STP Pharma pratiques, volume 16 N°3, mai/juin 2003.
- [62] PDA Journal of Pharmaceutical science and technology, Points to consider for cleaning validation, Volume 52, Technical report No 29 supplement number 6, November-December 1998.
- [63] PEI YANG, KIM BURSON, DEBRA FEDER, FRASER MACDONALD. Method development of swab sampling for cleaning validation of a residual active pharmaceutical ingredient,Pharmaceutical technology, Janvier, 2005, 6p.
- [64] LEDOUX C., Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols, thèse de pharmacie, UFR de médecine et de pharmacie, Université de Rouen, 2014,p 54.

- [65] LAFTINE L., Validation de nettoyage des équipements de production dans l'industrie pharmaceutique, Thèse de pharmacie, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohamed V, Rabat, 2010, p 118.
- [66] BITEAU R., BITEAU S., Maîtrise des flux industriels : les outils et méthodes pour l'amélioration des performances (qualité, délais, coûts), Angers : RB Conseil, 2001,page 18-20.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
الرياضة -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
والله اعلم بالصواب

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



تحليل مخاطر الجودة في صناعة الأدوية:
التطبيق على مصادقة تنظيف الأجهزة والمعدات
أطروحة:

قدمت و نوقشت علانية يوم

من طرفه

السيدة كيوفيجين كوكوي ادجوا اوليفيا كورين
المزودة في 18 يوليوز 1989 في اكوفيل - ساحل العاج -

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: جودة، تحليل، مخاطر، أ.م.د.أ.ك، المصادقة، التنظيف.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

الرئيس

السيد مصطفى دراوي

أستاذ في الكيمياء التحليلية

مشرف

السيد يحيى بنسودة

أستاذ في علم الصيدلة الجالينية

السيدة زهرة اوزيف

أستاذة في علم الأحياء الكيميائية

السيد عبد القادر لعثريس

أستاذ في علم الصيدلة الجالينية

السيد مصطفى بوعطية

أستاذ في الكيمياء التحليلية

أعضاء