

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Ecole Nationale Supérieure de Management
Koléa



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

المدرسة الوطنية العليا للمناجنت
القليعة

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE

En vue de l'obtention d'un Master Académique en
« Entrepreneuriat et Management de Projets »

L'application de l'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC) dans la validation du nettoyage d'un équipement en industrie pharmaceutique

Cas : El Kendi Industrie

Elaborée par

Lidia Lilia TIBOURTINE

Encadré par

Dr. Mehdi BOUCHETARA

Membres du Jury :

Messaoud ZEROUTI

Enseignant chercheur, ENSM

Président de jury

Nadia GAHLAM

Enseignante chercheuse, ENSM

Examinatrice

Année universitaire 2022/2023

RÉSUMÉ

La présente recherche a pour objectif principal de démontrer la contribution de l'outil AMDEC couplé à la méthode 5M dans la gestion des risques liée à la validation du nettoyage d'un équipement de conditionnement primaire au sein de l'industrie pharmaceutique El Kendi.

Cette étude qualitative exploratoire repose sur neuf entretiens semi-directifs menés avec des responsables de différents départements de l'entreprise. Les résultats révèlent que les étapes du nettoyage manuel de l'équipement et de l'échantillonnage présentent les niveaux de risque les plus élevés. Ils soulignent l'importance de la formation continue des opérateurs et de l'élaboration d'une méthodologie bien réfléchie. Parmi les 24 modes de défaillances identifiés, ceux liés à la main d'œuvre et à la méthode se distinguent par leur prépondérance. Ces résultats sont encourageants et apportent une contribution significative à la compréhension de la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique. Cependant, ils doivent être considérés comme une étape dans un processus continu de surveillance et d'amélioration des pratiques de validation du nettoyage.

Mots clés : Management des risques, AMDEC, Validation du nettoyage d'un équipement, Industrie pharmaceutique.

ABSTRACT

The main objective of this research is to demonstrate the contribution of the FMECA tool coupled with the 5M method in the management of risks related to the validation of the cleaning of a primary packaging equipment within the pharmaceutical industry El Kendi.

This exploratory qualitative study is based on nine semi-structured interviews conducted with managers from different departments of the company. The results reveal that the manual equipment cleaning and sampling stages present the highest levels of risk. They highlight the importance of continuous operator training and the development of a well thought-out methodology. Of the 24 failure modes identified, those related to labor and methodology stand out as the most prevalent. These results are encouraging and make a significant contribution to the understanding of risk management in the pharmaceutical industry. However, they should be considered as a step in an ongoing process of monitoring and improving cleaning validation practices.

Keywords : Risk management, FMECA, Cleaning Validation of equipment, Pharmaceutical industry.

ملخص

الهدف الرئيسي من هذا البحث هو إظهار مساهمة أداة AMDEC إلى جانب أداة M 5 في إدارة المخاطر المتعلقة بالتحقق صحة تنظيف معدات التعبئة والتغليف الأولية داخل شركة الكندي لصناعة الأدوية.

تستند هذه الدراسة النوعية الاستكشافية على تسعة مقابلات أجريت مع مديري الأقسام مختلفة في شركة. تظهر النتائج ان التنظيف اليدوي للمعدات وعملية أخذ العينة تمثل أعلى مستويات المخاطر المحددة ويشددون على أهمية التدريب المستمر للعمل والتطوير من المنهجية المتبعة من بين أوضاع الفشل ال 24 التي تم تحديدها، تبرز أوضاع الفشل المتعلقة باليد العاملة من جهة وتلك التي تتعلق بالطريقة المتبعة من حيث تفوقها. هذه نتائج مشجعة وتساهم بشكل كبير في فهم إدارة المخاطر في صناعة الادوية. ومع ذلك، يجب اعتبارها خطوة واحدة في عملية مستمرة لمراقبة وتحسين ممارسات التحقق من التنظيف.

الكلمات المفتاحية : إدارة المخاطر، AMDEC ، التحقق من صحة تنظيف المعدات، صناعة الادوية.

REMERCIEMENTS

Louange est à ALLAH, Le Donateur Suprême et le Bienfaiteur glorifié, qui nous a aidé À accomplir cet humble travail et à le mener à bon terme. Ce travail n'aurait pas pu s'accomplir sans Son agrément et Sa Miséricorde

Je remercie mon encadrant Dr. Mehdi BOUCHETARA, d'avoir croire autant en moi, de me pousser chaque fois à me surpasser. Merci pour tous les conseils, remarques et recommandations.

Je remercie mes enseignants à l'Ecole Nationale Supérieure de Management ENSM.

Je remercie ma mère et mon père, pour avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

Je remercie mes sœurs, mes frères, pour l'amour inconditionnel qu'ils me vouent.

Je remercie mes camarades de la promotion Entrepreneuriat et Management de Projet EMP, et toutes les personnes qui m'ont accompagné durant ce petit parcours.

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ	I
ABSTRACT	II
REMERCIEMENTS	IV
TABLE DES MATIERES	V
LISTE DES TABLEAUX	VIII
LISTE DES FIGURES	IX
LISTE DES ABRÉVIATIONS	X
INTRODUCTION	1
1.Contexte et intérêt de la recherche	2
2.Problématique et objectifs de la recherche	3
3.Méthode	4
4.Annonce du plan	4
CHAPITRE I : ETAT DE L'ART	6
Section 01 : Gestion des risques	7
1.1. Gestion des risques d'entreprise (ERM).....	7
1.2. Gestion des risques des projets	8
1.3. Outils de gestion des risques.....	10
1.4. L'outil AMDE/AMDEC	11
Section 02 : la validation du nettoyage d'un équipement en industrie pharmaceutique	14
2.1. Maitrise curative de la contamination : le nettoyage	14
2.1.1. Définition de la validation du nettoyage	15
2.1.2. Enjeux et objectifs de la validation du nettoyage	16
2.1.3. Réglementation et normes en vigueur pour la validation du nettoyage	16
2.2. Types de validation du nettoyage	20
2.3. Méthodologie de validation du nettoyage.....	20

2.3.1.	Les acteurs de validation	21
2.3.2.	Pourquoi la validation du nettoyage ?	22
2.3.3.	Techniques d'analyse	23
2.3.4.	Quand procéder à la validation du nettoyage ?.....	24
2.4.	Conditions préalables à la validation du nettoyage	25
2.5.	Les stratégies de validation du nettoyage	25
Section 03 : L’application de la gestion des risques dans l’industrie pharmaceutique		
27		
CHAPITRE II : CONTEXTE PRATIQUE ET CADRE MÉTHODOLOGIQUE		
33		
Section 01 : Présentation de l’organisme d’accueil – El Kendi		
34		
Section 02 : Présentation de la méthodologie de la recherche		
36		
1.	Choix de la méthodologie de la recherche :.....	36
2.	Instruments de collecte des données	36
CHAPITRE III : CADRE PRATIQUE		
39		
1.Le déroulement de l’étude		
40		
2.Résultats		
48		
2.1.	Tableaux AMDEC	48
2.2.	Répartition des modes de défaillance en fonction des étapes du processus	55
2.3.	Répartition des modes de défaillances en fonction du niveau de criticité	56
2.4.	Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M.....	57
3.Discussion		
58		
3.1.	Déroulement de l’étude : un état des lieux	58
3.2.	Répartition des modes de défaillances relevés	59
3.3.	Criticité des modes de défaillances relevés	60
3.4.	La répartition des modes de défaillances en fonction des 5M.....	60
3.5.	Actions correctives et préventives proposées	61
CONCLUSION		
63		

1. Synthèse des résultats	64
2. Réponses aux objectifs de la recherche	64
3. Limites de la recherche et perspective d'avenir.....	65
BIBLIOGRAPHIE.....	66
ANNEXES	75
Annexe 1 - Guide d'entretien	76

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les outils de gestion des risques	10
Tableau 2 : Types d'AMDEC et leur utilisation	12
Tableau 3: Exigences communes entre les 2 versions de l'Annexe 15 et précisions apportées	18
Tableau 4 : Nouvelles exigences de l'Annexe 15 des BPF pour la validation du nettoyage	19
Tableau 5 : Les acteurs de la validation du nettoyage	22
Tableau 6 : Paramètres de nettoyage évalués au cours de la validation du nettoyage	23
Tableau 7 : Évaluation comparative des méthodes analytiques couramment utilisées pour la validation du nettoyage.....	24
Tableau 8 : Les paramètres critiques du processus et les conditions critiques de qualité liés à la validation du nettoyage.....	25
Tableau 9: Comparaison entre l'approche pire cas et l'approche cas par cas	26
Tableau 10 : Entretien effectués.....	38
Tableau 11 : Valeurs d'évaluation de la gravité	46
Tableau 12 : Valeurs d'évaluation de l'occurrence	46
Tableau 13 : Valeurs d'évaluation de la détectabilité.....	46
Tableau 14 : Valeurs d'évaluation de l'indice de priorité des risques.....	47
Tableau 15 : Tableau AMDEC des prérequis à la validation du nettoyage	48
Tableau 16 : Tableau AMDEC de la mise en place et l'exécution de la stratégie de validation du nettoyage.....	49
Tableau 17: Hiérarchisation des défaillances de criticité moyenne et la mise en place des actions préventives et/ou correctives	53
Tableau 18 : Nombre de modes de défaillances relevés par étape de processus.....	55
Tableau 19 : Répartition des modes de défaillances en fonction du niveau de criticité.....	56
Tableau 20 : Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M.....	57

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Processus de lutte contre la contamination	15
Figure 2 : Logigramme représentant la méthodologie globale d'une validation de nettoyage	21
Figure 3 : Gestion du risque qualité en industrie pharmaceutique défini par l'ICH Q9	27
Figure 4: Site de El Kendi à Rahmania, Alger, Algérie	34
Figure 5: Schéma représentatif du plan de l'industrie « El Kendi ».....	35
Figure 6 : Logigramme du processus validation du nettoyage manuel de l'équipement	42
Figure 7: Schéma récapitulatif de la méthode de sélection du produit « worst-case ».....	43
Figure 8: Schéma du périmètre de l'étude en appliquant l'outil QQQQCP	43
Figure 9 : Répartition des modes de défaillance en fonction des prérequis et la mise en place et exécution de la stratégie de validation du nettoyage	55
Figure 10 : Répartition des modes de défaillance en fonction des étapes du processus de nettoyage de l'équipement	56
Figure 11 : Répartition des modes de défaillance en fonction du niveau de criticité.....	57
Figure 12 : Répartition des modes de défaillance en fonction des 5M	57

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5M	Matière, Matériel, Méthode, Main d'œuvre, Milieu
APIC	Active Pharmaceutical Ingredients Committee
AC	Analyse de Criticité
ADD	Arbre De Défaillance
AMDE	Analyse des Modes de Défaillances et de leurs Effets
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité
AFNOR	Association Française de NORmalisation
APR	Analyse Préliminaire des Risques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CPP	Critical Process Parameter
CQA	Critical Quality Attribute
EMA	European Medicines Agency
ERM	Enterprise Risk Management
FDA	Food and Drug Administration
FMECA	Failure Modes, Effects, and Criticality Analysis
HFMEA	Healthcare Failure Mode and Effect Analysis
HACCP	Hazard Analysis Critical Control Point
HAZOP	Hazards and Operability Analysis
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
HSE	Hygiène, sécurité et environnement
ICH	International Council for Harmonisation
IPR	Indice de Priorité du Risque
ISO	International Organization for Standardization
NASA	National Aeronautics and Space Administration
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORA	Old residential areas
PDA	Parenteral Drug Association
PDE	Dose journalière admissible
PMI	Project Management Institute
PDN	Projet de Démantèlement Nucléaire
PH	Potential of hydrogen
QQOQCP	Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ?
USFDA	United States Food and Drug Administration

INTRODUCTION

1. Contexte et intérêt de la recherche

La notion de gestion des risques est aujourd'hui au cœur des activités de toute entreprise pharmaceutique (ICH, 2023). Le risque de contamination a pris une préoccupation majeure par l'adaptation d'un système de qualité dès la conception des installations et tout au long du cycle de vie du médicament, dont l'objectif principal est de garantir des produits de qualité aux clients et répondre aux exigences réglementaires régissant le secteur (ICH, 2023). Il est donc indispensable qu'une industrie pharmaceutique se dispose d'un personnel qualifié chargé de la gestion des risques (Xia, 2023).

L'AMDEC est une méthode d'analyse systématique et proactive de la détection des défaillances et de la réduction de leurs effets (Joly-Mischlich, et al., 2023; Micheletta, et al., 2022; Wang, Jia, Jia, & Song, 2021), qui s'est révélée être un outil d'évaluation des risques efficace et utile, largement appliqué par diverses industries (Abbassi, Brahim, & Ouahchi, 2023; Huang, You, Liu, & Song, 2020). L'outil vise à anticiper les défaillances potentielles par la mise en place des actions correctives pour renforcer la sécurité et la fiabilité d'un système (Jahangoshai Rezaee, Yousefi, Eshkevari, Valipour, & Saberi, 2020; Xia, 2023).

Le nettoyage des équipements de fabrication joue un rôle essentiel dans l'élimination de toutes formes de contamination et constitue une étape cruciale dans le processus de fabrication. Par conséquent, il doit être validé en tant qu'une opération pharmaceutique à part entière (Jena, Swain, Pradhan, & Ghose, 2020).

La maîtrise de la contamination doit être intégrée dans une approche globale de gestion des risques au sein des entreprises pharmaceutiques (BPF, 2022). De ce fait, une méthode de nettoyage parfaite est nécessaire pour éviter les risques de contamination, ce qui nécessite un programme validé, connu sous le nom de *validation du nettoyage* (Singh, Tamta, & Mukopadayay, 2022).

La pratique de validation de nettoyage une fois établie, donne un degré élevé d'assurance : le processus de nettoyage procure de manière cohérente et reproductible un produit répondant à ses spécifications et ses caractéristiques de qualité prédéterminées (Singh, Tamta, & Mukopadayay, 2022).

Les réglementations actuelles exigent que tous les industriels pharmaceutiques valident le nettoyage de leurs équipements de fabrication des médicaments, en particulier pour les sites qui produisent plusieurs types de produits (BPF, 2022). Il s'agit non seulement d'une

obligation réglementaire, mais aussi d'une question de bon sens commercial, car elle permet d'éviter les défaillances des systèmes de nettoyage qui entraînent à leur tour des pertes financières en termes de matériaux, de délais, de main-d'œuvre, ainsi que des coûts d'enquête et de documentation liés à ces défaillances (Jena, Swain, Pradhan, & Ghose, 2020).

2. Problématique et objectifs de la recherche

Afin de mettre en évidence l'importance capitale d'appliquer la gestion des risques en industrie pharmaceutique, en mettant en avant les bénéfices qu'elle peut apporter en termes de garantie de la qualité et de la sécurité des produits pharmaceutiques. Nous conduisons une étude qui s'inscrit dans une perspective de gestion proactive des risques associés au processus de validation du nettoyage d'un équipement en industrie pharmaceutique.

En nous appuyant sur une revue approfondie de la littérature (Guerfala, Ksontini, Brahim, Jamaï, & Abbassi, 2021; Yakhlef, Ouadghiri, Atouf, & Essakalli, 2021; Benhaddi, 2021; Belghomari & Belgherras, 2018; Bennai & Boukhalifa, 2017; Ledoux, 2014), nous formulons notre problématique de recherche comme suit :

Comment l'AMDEC contribue efficacement à la gestion des risques liée à la validation du nettoyage d'un équipement en industrie pharmaceutique ?

Ainsi, les principaux objectifs de notre étude sont les suivants :

- Retracer une revue exhaustive de la littérature existante afin de recueillir et d'analyser les travaux antérieurs liés au management des risques.
- Approfondir nos connaissances autour de la validation du nettoyage des équipements en industrie pharmaceutique, en examinant les méthodes et les critères utilisés pour évaluer l'efficacité du nettoyage, ainsi que les meilleures pratiques recommandées.
- Établir un état des lieux de l'application du management des risques en industrie pharmaceutique, en mettant en lumière l'utilisation de l'AMDEC pour identifier, évaluer et gérer les risques liés à la validation du nettoyage des équipements.
- Évaluer l'efficacité de l'AMDEC en tant qu'outil de gestion des risques dans le contexte spécifique de la validation du nettoyage d'un équipement en industrie pharmaceutique.
- Analyser en détail les risques associés au processus de validation du nettoyage de l'équipement, particulièrement ceux liés à la contamination au sein de El Kendi Industrie.

- Contribuer à l'amélioration du processus de validation du nettoyage de l'équipement, au sein d'El Kendi Industrie par la mise en place des mesures préventives et correctives.

3. Méthode

Afin de répondre à notre problématique, l'approche qualitative s'est révélée être la plus pertinente, et qui repose sur les travaux de (Dufour, Bernard, & Schick, 2019).

Nous avons utilisé divers outils de collecte de données pour notre étude exploratoire à savoir : une consultation documentaire détaillée afin d'acquérir une connaissance approfondie des étapes et des exigences de ce processus crucial, des observations directes sur le terrain qui nous ont fourni des informations précieuses sur les pratiques réelles mises en œuvre ainsi que les éventuelles lacunes ou défis rencontrés lors de l'exécution de ces tâches.

Parallèlement, nous avons mené neuf entretiens semi-directifs avec des responsables de différents départements au sein de l'industrie pharmaceutique. Ces entretiens ont été structurés de manière à explorer en profondeur leurs connaissances, leurs expériences et leurs perspectives concernant la validation du nettoyage.

En utilisant ces différents outils de collecte de données, nous avons pu obtenir une vue d'ensemble approfondie et complète du processus de validation du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique, permettant ainsi d'identifier les risques potentiels et de proposer des mesures d'amélioration appropriées.

4. Annonce du plan

Cette étude est structurée de la manière suivante :

L'*introduction générale* qui expose le contexte et l'intérêt de la recherche, la problématique et les objectifs de la recherche ainsi que la méthodologie adoptée.

Le *chapitre I* qui représente une revue exhaustive de la littérature et qui aborde :

- Des travaux récents et pertinents dans le domaine du management des risques ;
- Une exploration approfondie de la validation du nettoyage ;
- Un recensement des travaux appliquant l'outil AMDEC dans le contexte de la validation du nettoyage des équipements en industrie pharmaceutique.

Le *chapitre II* est le cadre méthodologique qui évoque en détail l'approche méthodologique suivie dans cette étude.

Le *chapitre III* expose les résultats de notre étude qualitative, suivis d'une discussion qui confronte ces résultats à la littérature explorée. Cette discussion permet de mettre en évidence les convergences et les divergences entre nos conclusions et les travaux antérieurs.

Enfin, nous présentons une *conclusion* qui répond à notre problématique de recherche, tout en mettant en lumière notre contribution à la communauté scientifique et en soulignant les limites de notre étude.

CHAPITRE I : ETAT DE L'ART

Section 01 : Gestion des risques

1.1. Gestion des risques d'entreprise (ERM)

La gestion des risques a une influence significative sur la présence et le développement des entreprises. Cependant, le risque et ses conséquences potentielles sont analysés et perçus comme facteurs ayant une grande influence sur l'objectif à long terme de l'entreprise qui est la *maximisation de la valeur* (Callahan & Soileau, 2017).

Jonek-Kowalska (2019) a mené une recherche dont l'objectif principal est l'évaluation de l'efficacité de la mise en œuvre des systèmes ERM, effectuée dans le contexte de l'exposition des résultats financiers et de la valeur de l'entreprise (Florio & Leoni, 2017; Bielecki & Galińska, 2017). La recherche n'a couvert que les entreprises dont le système ERM fonctionne depuis au moins 3 ans. Elle a englobé un total de 7 entreprises dont ; 4 du secteur de l'énergie, 3 du secteur des carburants, tandis que 6 d'entre elles étaient des entreprises polonaises et une hongroise (Jonek-Kowalska, 2019).

Toutes les entreprises étudiées ont mis en œuvre le système ERM en gardant à l'esprit l'exposition élevée de l'industrie du carburant et de l'énergie aux risques, surtout celui du marché. Néanmoins, la mise en œuvre de systèmes ERM dans aucune des entreprises étudiées ne s'est traduite par une nette stabilisation du résultat financier et de la valeur de l'entreprise. Les paramètres utilisés pour l'évaluation se caractérisent par une grande variabilité dans le temps et un manque de tendances de développement claires, même sur de courtes périodes d'observation de deux ans (Jonek-Kowalska, 2019).

Cedergren, Hassel & Tehler (2022) ont mené une recherche longitudinale du processus de développement et de mise en œuvre d'une méthode d'évaluation des risques, dans une organisation du secteur public sur une période de 3 ans et demi (Cedergren, Hassel, & Tehler, 2022)

Cette recherche explore la manière dont les personnes impliquées ont perçu les facteurs influençant la mise en œuvre du processus de gestion des risques et les effets qu'ils engendrent (Cedergren, Hassel, & Tehler, 2022). Contrairement aux recherches précédentes menées par de Lin et al.,(2015) et Hassel (2012), qui se sont limitées à l'analyse du produit final en termes de rapport d'évaluation des risques documentés, faisant état de lacunes dans les processus de gestion et d'évaluation des risques au niveau municipal.

La collecte des données a été effectuée au moyen d'un questionnaire utilisé à cinq reprises au cours de la période d'étude, complétée par des données recueillies lors des entretiens (Cedergren, Hassel, & Tehler, 2022).

Les résultats de la recherche montrent que l'expérience a permis une compréhension plus profonde du processus concerné en cernant plusieurs aspects importants, tels que l'engagement et la valeur du processus de gestion des risques, l'impact perçu sur la capacité de gestion de crise et la disponibilité du temps et des ressources pour effectuer les activités de gestion des risques (Cedergren, Hassel, & Tehler, 2022).

D'un point de vue méthodologique, l'article souligne l'intérêt d'adopter un modèle de recherche longitudinal dans le domaine de la gestion des risques, afin de permettre l'exploration des différents changements apparaissant au fil du temps, ce qui contribue à une compréhension plus profonde du processus de gestion continue des risques (Cedergren, Hassel, & Tehler, 2022).

1.2. Gestion des risques des projets

Selon la ligne directrice du PMI (2021), le risque est considéré comme un événement aux conditions incertaines qui, s'il se produit, aura un effet sur un ou plusieurs objectifs du projet. Le risque peut être géré, minimisé, partagé, transféré ou accepté ; cependant, il ne peut être ignoré.

Dans la plupart des projets, un processus précis de gestion des risques est un moyen essentiel pour réduire les incertitudes et pour faciliter la réussite du projet. Les projets de démantèlement nucléaire (PND) représentent un cas pertinent de projets qui –en raison de leur degré élevé d'unicité, sont par nature difficiles à gérer, en particulier du point de vue de la gestion des risques (Mancini, Mariani, & Manfredi, 2023).

Mancini, Mariani & Manfredi (2023) ont mené une étude qui vise à proposer un cadre intégré pour la gestion des risques dans les projets de démantèlement nucléaire. Des algorithmes d'intelligence artificielle ont été utilisés, intégrant des modèles dérivés du secteur manufacturier capables d'évaluer les risques, d'identifier un ensemble optimal de mesures d'atténuation des risques et de prédire le retard ou le coût supplémentaire du projet.

L'analyse est de nature quantitative réalisée à travers un questionnaire interrogeant les experts qui avaient une solide expérience dans la gestion des risques dans les PND. Afin d'évaluer le degré d'expertise de chaque répondant, la procédure développée par Aboshady,

Elbarkouky & Marzouk (2013) était employée. En particulier, une plus grande pertinence a été accordée à l'expérience acquise sur les PND ; ensuite, par ordre décroissant d'importance, l'expérience dans des projets similaires, le titre de travail et le titre académique ont été considérés (Mancini, Mariani, & Manfredi, 2023).

Un modèle canonique a été construit par Islam, Nepal, Skitmore & Kabir (2019) après avoir reproduit le réseau de risques, résultant en un modèle avec 10 risques indépendants et 24 risques dépendants, avec un total de 74 liens entre eux. Pour démontrer sa validité, le modèle a été appliqué à un projet de démantèlement nucléaire actuellement en cours en Italie, générant une prévision du retard final du projet (Mancini, Mariani, & Manfredi, 2023).

Les résultats se sont avérés prometteurs, puisque la prévision du retard pour la phase analysée du projet ne diffère de la prévision actuelle que par une erreur de 4,7%. Le modèle proposé peut aider les gestionnaires de projet à gérer les risques et à prévoir les retards ou les coûts supplémentaires du projet pendant la phase préliminaire. En outre, le cadre est également utile pour contrôler les risques le long des phases d'avancement du projet en mettant dynamiquement à jour les prévisions (Mancini, Mariani, & Manfredi, 2023).

Par rapport aux projets d'ingénierie générale, le projet de rénovation verte dans les anciennes zones résidentielles ORA reconnaît une complexité de la gestion des risques. Dans ce cadre Huo, Xue & Jiao (2023) ont mené une étude qui vise à établir une liste des facteurs de risque des projets de rénovation dans les zones résidentielles anciennes, à partir de l'ensemble du cycle de vie d'un projet et à proposer des mesures de maîtrise de ces risques.

Sur la base des entretiens et les résultats de l'enquête menée par questionnaire, un total de 23 risques est identifié. Une étude de cas est ensuite réalisée en prenant un projet de rénovation dans la zone A de Chongqing en Chine comme exemple pour évaluer le risque global du projet, ainsi que des recommandations correspondantes pour le contrôle du risque du projet de rénovation sont fournies (Huo, Xue, & Jiao, 2023).

Les résultats de la recherche représentent des références pour la gestion des risques des projets de rénovation dans les ORA (Huo, Xue, & Jiao, 2023).

1.3. Outils de gestion des risques

Le tableau ci-dessous représente les outils de gestion des risques (Bennai & Boukhalfa, 2017) :

Tableau 1: Les outils de gestion des risques

Méthode	Application	Avantages	Inconvénients
Arbre de défaillance (ADD)	Mettre en évidence la cause principale de défaillance.	Permet d'organiser l'information existante en faisant apparaître les liens logiques détaillés entre les événements, et de compléter l'analyse	Ne rend pas compte de l'aspect temporel des scénarios d'évènements conduisant à la défaillance
Analyse préliminaire des risques (APR)	<ul style="list-style-type: none"> - Identification des événements redoutés. - Identification des éléments dangereux de l'installation. 	<ul style="list-style-type: none"> - Facile à mettre en œuvre - Permet de sélectionner rapidement les situations dangereuses inacceptables. - Utile en phase de conception. - Homogénéité des analyses menées par la mise en place d'une liste prédéfinie des situations dangereuse. 	Les situations ne figurant pas dans la liste ne sont pas prise en compte (mise à jour régulière)
Hazards and operability study (HAZOP)	<ul style="list-style-type: none"> - Appliquée aux procédés de fabrication. - Surveillance régulière des points critiques du procédé de fabrication. 	<ul style="list-style-type: none"> - Accessible et facile à mettre en œuvre. - Rigoureuse et logique. - Exhaustive grâce à ses mots guides. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ne permet pas d'hierarchiser les risques (nécessite un outil complémentaire) - Ne permet pas d'étudier deux paramètres simultanément
Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP)	<ul style="list-style-type: none"> - Identifier et gérer les risques associés aux dangers d'origine physiques, chimique, et biologique (y compris la contamination microbiologique). - Identifier les points de contrôle critique 	<ul style="list-style-type: none"> - Reconnue par les autorités de tutelle. - Evaluation des risques de contamination sur un procédé 	Une connaissance approfondie pour identifier les points de control critique est requise
Analyse des modes de défaillance, leurs effets, et leurs criticités (AMDEC)	Défaillances et risques associés aux procédés de fabrication.	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse globale de toutes les défaillances potentielles d'un système/procédé. - Quantification des risques et leur hiérarchisation. -Un outil d'amélioration polyvalent (y compris les risques mineurs) 	<ul style="list-style-type: none"> - Difficilement applicable aux systèmes complexes. - Très consommateur de ressources

Source : (Bennai & Boukhalfa, 2017)

1.4.L'outil AMDE/AMDEC

Selon la NASA (1966), l'AMDEC est une procédure de fiabilité qui, documente toutes les défaillances possibles dans la conception d'un système selon des règles de base spécifiées, détermine par une analyse des modes de défaillance et de l'effet de chaque défaillance sur le fonctionnement du système.

L'analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE) a été proposée pour la première fois dans les années 1950 par une compagnie aérienne américaine pour implémenter l'analyse des défauts dans le système de contrôle de l'avion. Par la suite elle a été utilisée par la NASA, dans le cadre du programme Apollo, ainsi que dans plusieurs autres programmes spatiaux (NASA, 1966). En 1970, Ford a introduit l'AMDE dans l'industrie automobile, diffusant largement cette méthodologie de qualité dans tous les secteurs et applications (Fragassa & Ippoliti, 2016).

D'après NASA (1966) et Army (2006), l'AMDEC se compose de deux analyses distinctes, l'analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE) et l'analyse de criticité (AC). L'AMDE analyse les différents modes de défaillance et leurs effets sur le système tandis que l'AC met en relation le taux de défaillance et la gravité de l'effet de la défaillance (Stamatis, 2003). L'AMDEC intègre des actifs subjectifs tels que la gravité, l'occurrence et la détection pour évaluer un indice subjectif et sans dimension, à savoir *l'indice de priorité du risque* (IPR), qui est une représentation de chaque défaillance potentielle (Stamatis, 2003).

Tandis que, Anleitner (2010) considère que le principe à la base de cette méthode est que la gravité d'une défaillance est plus importante que son occurrence, et que l'occurrence est beaucoup plus importante que la détectabilité.

Par ailleurs, pour une bonne exécution, l'AMDEC doit être réalisée par une équipe, et non par une seule personne, directement impliquée dans le sujet analysé. Selon Bowles & Peláez (1995), Zhong, Xu & Yin (2021) et Wu et al.,(2022) cette technique d'analyse systématique de la fiabilité est utilisée pour identifier, atténuer et éliminer les modes de défaillance dans les conceptions, les processus, les produits et les services.

En effet, il existe différents types d'AMDE/FMECA tels que détaillés par Stamatis (2003) représentés dans le tableau ci-après :

Tableau 2 : Types d'AMDEC et leur utilisation

Type d'AMDEC	Utilisation
AMDEC de Système ou Concept	Appliqué aux fonctions du système, lorsque le matériel spécifique pas encore défini
AMDEC de conception	Appliquée aux fonctions des pièces ou des composants, quand le matériel final a déjà été choisi
AMDEC de fabrication ou de processus	Appliquée au processus de production ou d'assemblage.
AMDEC de service	Appliquée pour améliorer l'aptitude au service du produit
AMDEC environnementale	Appliquée aux projets, les systèmes ou les machines. qui doivent atteindre certains objectifs environnementaux
AMDEC des machines	Extension de l'AMDEC, spécialisée dans l'outillage et les équipements
AMDEC logicielle	Variante de l'AMDEC développée spécifiquement pour les logiciels

Source : (Stamatis, 2003)

A ce jour, les approches basées sur l'AMDEC ont été largement utilisées dans diverses industries pour l'évaluation des risques, telles que les systèmes d'approvisionnement (Arabsheybani, Paydar, & Safaei, 2018; Du, Chen, & Yu, 2021), la fabrication de machines (Carpitella, Certa, & La Fata, 2018), l'électronique (Qin, Xi, & Pedrycz, 2020), l'aérospatial (Wang, Liu, Qin, & Fu, 2018) ainsi que le médical et la santé (Liu, You, Chen, & Chen, 2016).

Micheletta et al.(2022) ont mené une étude pilote qui confirme que l'AMDEC est une méthode d'analyse prospective précieuse qui peut être appliquée à la plupart des processus de soins de santé. L'AMDEC est particulièrement utile pour évaluer un nouveau procédé avant sa mise en œuvre, évaluer l'impact d'un changement proposé sur un procédé existant, identifier les causes potentielles d'échecs dans un processus clinique, gérer et contrôler les procédures, protocoles.

L'AMDEC permet d'identifier différentes sources de variabilité qu'il convient de maîtriser pour une bonne gestion des protocoles, lesquels doivent être conçus de manière très claire afin de minimiser les erreurs et de limiter les effets secondaires sur les résultats (Micheletta, et al., 2022).

Cette approche se concentre sur les systèmes et étudie leurs défaillances plutôt que sur les erreurs individuelles, ce qui la rend plus adaptée à l'analyse des processus de soins de santé (Micheletta, et al., 2022).

Dans le même cadre de recherche, les chercheurs Tiao et al.(2021) évoquent que l'AMDEC est appliquée aux soins de santé et aux institutions médicales pour évaluer et améliorer la sécurité des activités de soins aux patients, ce que l'on appelle l'analyse des modes de défaillance et de leurs effets dans le domaine des soins de santé (HFMEA¹).

D'autre part, des recherches ont été menées par Li, He & Wang (2017) pour résoudre le problème d'infection du cathéter central inséré par voie périphérique dans l'unité de soins intensifs, ce qui a permis de réduire le taux moyen d'infection sanguine liée au cathéter de (5,19 %) à (1,45 %).

Sorrentino (2016) a également utilisé cette méthode pour améliorer les échanges entre les infirmières, ce qui a permis de résoudre le problème de l'encombrement des patients aux urgences.

D'après ces résultats de recherche, on peut constater que la méthode HFMEA/AMDEC peut effectivement prévenir et améliorer efficacement les problèmes cliniques et ainsi assurer la sécurité des patients. Cependant, pour appliquer les résultats de manière critique, l'AMDEC présente certains inconvénients à prendre en considération lors des différentes phases de son exécution, à savoir (Franklin, Shebl, & Barber, 2012) :

- La nécessité d'un fort investissement initial en temps et en ressources ;
- La dépendance étroite à l'apport et à l'expérience du groupe, car une même analyse effectuée par différents groupes de travail peut conduire à des résultats légèrement différents ;
- Le compromis entre exhaustivité et praticité (si une fiche AMDEC est élaborée pour chaque problème, l'analyse pourrait devenir très longue et complexe) ;
- Le manque de standardisation des échelles de cotation, la subjectivité lors de l'attribution des valeurs à chaque facteur de risque suite à l'absence d'un critère unifié pour évaluer la valeur de l'IPR obtenue.

¹ Healthcare Failure Mode and Effect Analysis

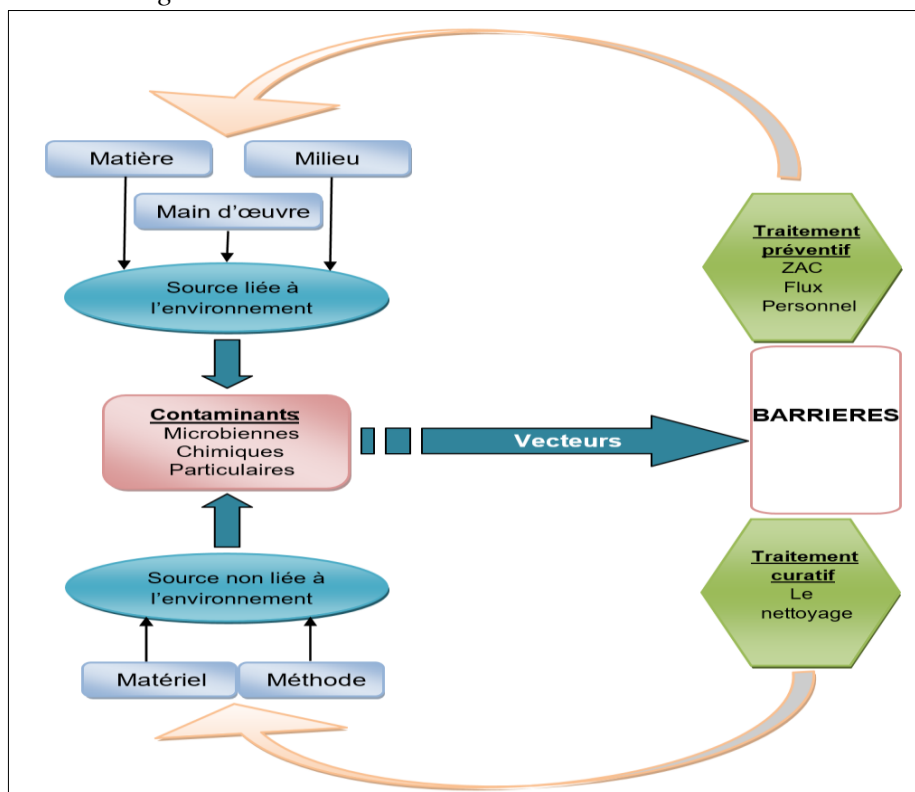
Section 02 : la validation du nettoyage d'un équipement en industrie pharmaceutique

2.1.Maitrise curative de la contamination : le nettoyage

Le nettoyage est l'élément clé de la lutte contre la contamination dans l'industrie pharmaceutique. Il s'agit de l'élimination de toutes les souillures visibles ou invisibles sur une surface donnée. Son but curatif est d'éliminer toutes traces de souillures ou contaminants pour maîtriser les risques de contamination croisée. Pour choisir le produit de nettoyage adéquat, il est important de prendre en compte le type de souillures et de contaminants à éliminer. Les produits de nettoyage choisis doivent être efficaces quel que soit l'origine de la souillure identifiée : chimique, microbiologique ou particulaire (Baricault, 2015).

Les industriels devront justifier le choix de produits de nettoyage envisagés selon un cahier des charges bien défini et documenté scientifiquement. Les conditions opératoires et le matériel à nettoyer doivent également être considérés, car le risque de "croûtage" des salissures augmente avec le temps et les surfaces rugueuses sont plus difficiles à nettoyer (Baricault, 2015). D'après Benachour (2020), pour lutter contre la contamination il est indispensable d'agir sur la règle des 5M : Matériel, Matière, Méthode, Main d'œuvre et Milieu (figure 03).

Figure 1: Processus de lutte contre la contamination



Source : (Benachour, 2020)

2.1.1. Définition de la validation du nettoyage

Selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF) « *La validation du nettoyage est une information documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée élimine le produit ou les agents utilisés préalablement pour nettoyer l'équipement, de manière reproductible, en dessous du niveau de contamination résiduelle maximale autorisée déterminé scientifiquement* » (BPF, 2022).

La validation du nettoyage est établie comme le processus prééminent qui garantit l'efficacité, la sécurité et la cohérence d'un système/équipement particulier ou une partie de l'équipement est systématiquement nettoyé selon une qualité prédéterminée et des limites acceptables (Lacoste, 2021; Jena, Swain, Pradhan, & Ghose, 2020).

Les produits pharmaceutiques sont contaminés par diverses substances telles que les lubrifiants, les matières en suspension dans l'air, les résidus de produits préparés ainsi que les microbes. Par conséquent, une procédure de nettoyage adéquate joue un rôle primordial pour prévenir tout types contaminations (Lacoste, 2021).

2.1.2. Enjeux et objectifs de la validation du nettoyage

Selon Katz et Campbell (2012), l'objectif principal et l'importance de la validation du nettoyage réside dans l'établissement de l'efficacité et de la fiabilité du nettoyage d'un équipement de production pharmaceutique spécifique afin de prévenir les risques de contamination. Lodhi, Padamwar & Patel (2020), ainsi que Sumukha Krishna et al. (2020), soulignent plusieurs raisons essentielles pour lesquelles il est nécessaire de valider les procédures de nettoyage, notamment :

- Respecter les exigences réglementaires.
- Démontrer la cohérence et l'efficacité de la méthode de nettoyage.
- Garantir la qualité, la pureté et la sécurité des produits.
- Prévenir les risques de contamination et de contamination croisée.

La validation du nettoyage doit fournir des preuves de la propreté chimique et microbiologique de toutes les parties de l'équipement en contact direct avec le produit, conformément aux critères spécifiés dans un protocole de validation. Une vérification visuelle ne serait pas suffisante, étant donné que les contaminants chimiques et microbiologiques sont invisibles, incolores et inodores (Lacoste, 2021).

2.1.3. Réglementation et normes en vigueur pour la validation du nettoyage

L'USFDA (United States Food and Drug Administration) souligne l'importance de valider les méthodes de nettoyage utilisées, comme mentionné dans le guide d'inspection des produits chimiques pharmaceutiques en vrac et le guide d'inspection pour la biotechnologie (Validation of Cleaning Processes (7/93), 2014).

Le Comité des ingrédients pharmaceutiques actifs (APIC) fournit des lignes directrices spécifiques à la validation des méthodes de nettoyage dans les industries produisant des ingrédients pharmaceutiques actifs. Ces lignes directrices abordent des sujets tels que la détermination des critères d'acceptation, les niveaux de nettoyage et la sélection du produit/procédure la plus défavorable (Guidance on Aspects of Cleaning Validation by APIC, 2016).

L'Agence européenne des médicaments (EMA) insiste sur la détermination des limites d'exposition des substances et la conception de procédures de nettoyage appropriées en fonction des niveaux de sécurité et de menace. L'EMA classe les niveaux de menace et

encourage la mise en place de programmes de nettoyage conformes aux normes attendues (EMA, 2014).

Parenteral Drug Association (PDA) traite de l'approche du cycle de vie pour la validation du nettoyage, ainsi que de l'analyse des risques et de ses effets sur la sécurité et la qualité des produits pharmaceutiques. Il donne également des suggestions et des points à prendre en compte pour concevoir des programmes de validation du nettoyage pour le processus et l'équipement afin d'atteindre la conformité avec les exigences fixées (PDA, 2012).

L'Annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication définit le principe et les exigences réglementaires pour les activités de Qualification et de Validation dans l'industrie pharmaceutique (Baricault, 2015).

La mise à jour de la partie « Validation de nettoyage » a permis de renforcer et de préciser les exigences déjà énoncées pour la validation de nettoyage, notamment en ce qui concerne l'objectif, le champ d'application, la liste des contaminants, les approches autorisées ou inacceptables, ainsi que les conditions d'attente ou de réutilisation. Le tableau 3 résume les principales exigences communes entre les deux textes en termes de validation de nettoyage et les précisions apportées par la nouvelle version de décembre 2015 (Baricault, 2015).

Tableau 3: Exigences communes entre les 2 versions de l'Annexe 15 et précisions apportées

Paramètre	Exigence commune	Précisions apportées
Opérations de nettoyage	A valider pour vérifier l'efficacité des procédures de nettoyage	Regroupements d'équipements possible si justifié
	Sur les équipements en contact avec le produit	
Contaminants à rechercher	Résidus de produits, agents de nettoyage et micro-organismes	Contamination par les endotoxines à évaluer également (si applicable)
Limites d'acceptation en contaminants	Doivent pouvoir être atteintes, vérifiées	Doivent être documentées
Approche par pire des cas comme modèle de validation	Autorisée pour les procédures de nettoyages applicables à des produits ou procédés similaires	<ul style="list-style-type: none"> - Justification scientifique du pire des cas à apporter - Incidence des nouveaux produits à évaluer - Prise en compte de la toxicité, la solubilité, la nettoyabilité et l'activité thérapeutique possible pour la sélection des pire cas
Influence du temps entre la fin de fabrication et le nettoyage	A valider	Permet de définir la durée maximale de l'état sale
Influence du temps entre la fin du nettoyage et la réutilisation	A valider	Permet de définir la durée maximale de l'état propre
Utilisation d'agents factices pour valider	Autorisée exceptionnellement (pour les produits dangereux)	Justification scientifique nécessaire
Répétition du nettoyage jusqu'à obtention de la propreté	Méthode de validation inappropriée et non acceptable	/
Méthodes analytiques et méthodes de prélèvements	Doivent être validées Doivent être adaptées aux limites d'acceptations des résidus	/

Sources : (Baricault, 2015).

La section « Validation de nettoyage » de la nouvelle Annexe 15 comporte de nouvelles exigences pour garantir la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques et chimiques fabriqués. Les exigences comprennent l'obligation de calculer les limites d'acceptation en contaminants, en se basant sur une évaluation de la dose journalière admissible (PDE) conformément à la guideline de l'EMA du 20 Novembre 2014. Il est également important de prendre en compte le niveau d'automatisation du nettoyage et les facteurs variables pour

réduire la variabilité et garantir un nettoyage efficace et reproductible. Le nombre de sessions nécessaires pour la validation du nettoyage doit être justifié en effectuant une évaluation du risque (Baricault, 2015).

Le tableau 4 représente les nouvelles exigences de l'Annexe 15 des BPF pour la validation du nettoyage :

Tableau 4 : Nouvelles exigences de l'Annexe 15 des BPF pour la validation du nettoyage

Paramètre	Nouvelles exigences et précisions apportées
Contrôle visuel de la propreté	Fait partie des critères d'acceptation de la validation du nettoyage mais utilisation à lui seul non acceptable
Nombre de sessions nécessaires pour valider	3 sessions en systématique sans justification n'est plus acceptable : une évaluation du risque doit définir le nombre de sessions nécessaire pour valider
Fabrication par campagnes	Prendre en compte les conditions de campagnes (durée et/ou nombre de lots) ainsi que l'incidence sur la nettoyabilité à la fin de la campagne
Niveau d'automatisation du nettoyage et facteurs variables	Doivent être pris en compte dans la validation du nettoyage Procédés automatiques : valider la plage normale de fonctionnement Procédés manuels : identifier les facteurs variables, valider le pire des cas et mettre en place des moyens de contrôles pour limiter la variabilité et confirmer l'efficacité à une fréquence justifiée
Critère d'acceptation de contamination résiduelle en produit	Scientifiquement démontré selon une évaluation toxicologique basée sur le calcul de la PDE introduit dans la guideline EMA du 20 Novembre 2014 (sauf cas des macromolécules et peptides thérapeutiques)
	Tient compte de tous les équipements utilisés et de l'effet cumulatif potentiel
Méthodes analytiques pour recherche de résidus de produit	Si analyse des certains résidus spécifiques impossibles, le carbone organique total ou la conductivité peuvent être envisagés
Méthodes de prélèvements	Direct par écouvillonnage ou indirect par rinçage
	Permet de récupérer le contaminant
	Prend en compte les différents matériaux prélevés sur l'équipement et n'influe pas sur le résultat
Contenu des protocoles de validation	Référencement avec justification des points d'échantillonnage et des critères d'acceptation
Médicaments expérimentaux	Validation de nettoyage reconnue comme difficile et longue pour ces produits : vérification de la propreté après chaque lot acceptable si nettoyage démontré comme efficace
Inefficacité ou inadéquation du procédé de nettoyage	Dédier les équipements/locaux et/ou prendre des mesures appropriées

Source : (Baricault, 2015).

2.2.Types de validation du nettoyage

La validation du nettoyage est essentiellement classée en trois catégories (1) le nettoyage lot par lot (2) le nettoyage produit par produit et (3) le nettoyage périodique. Un nettoyage en pratique réussi peut fournir la confirmation standard que les méthodes d'assainissement employées dans une installation régulent toujours le transfert maximal admissible à travers les limites de dosage du produit (avec les impuretés et les intermédiaires résiduels), les agents de nettoyage et les matières étrangères dans l'invention suivante à un niveau qui est inférieur aux niveaux prédéterminés (Katz & Campbell, 2012; Jena, Swain, Pradhan, & Ghose, 2020).

Il existe généralement deux types d'échantillonnage de base. Le plus enviable est la méthode directe d'échantillonnage de l'extérieur de l'appareil ; une autre méthode sélective est l'utilisation de l'échantillonnage par rinçage. Le processus d'échantillonnage le plus courant comprend l'écouvillonnage ou le rinçage, ou d'autres techniques alternatives intéressantes comme les voies d'extraction directe pour la détermination des résidus solubles et insolubles (Katz & Campbell, 2012; Jena, Swain, Pradhan, & Ghose, 2020).

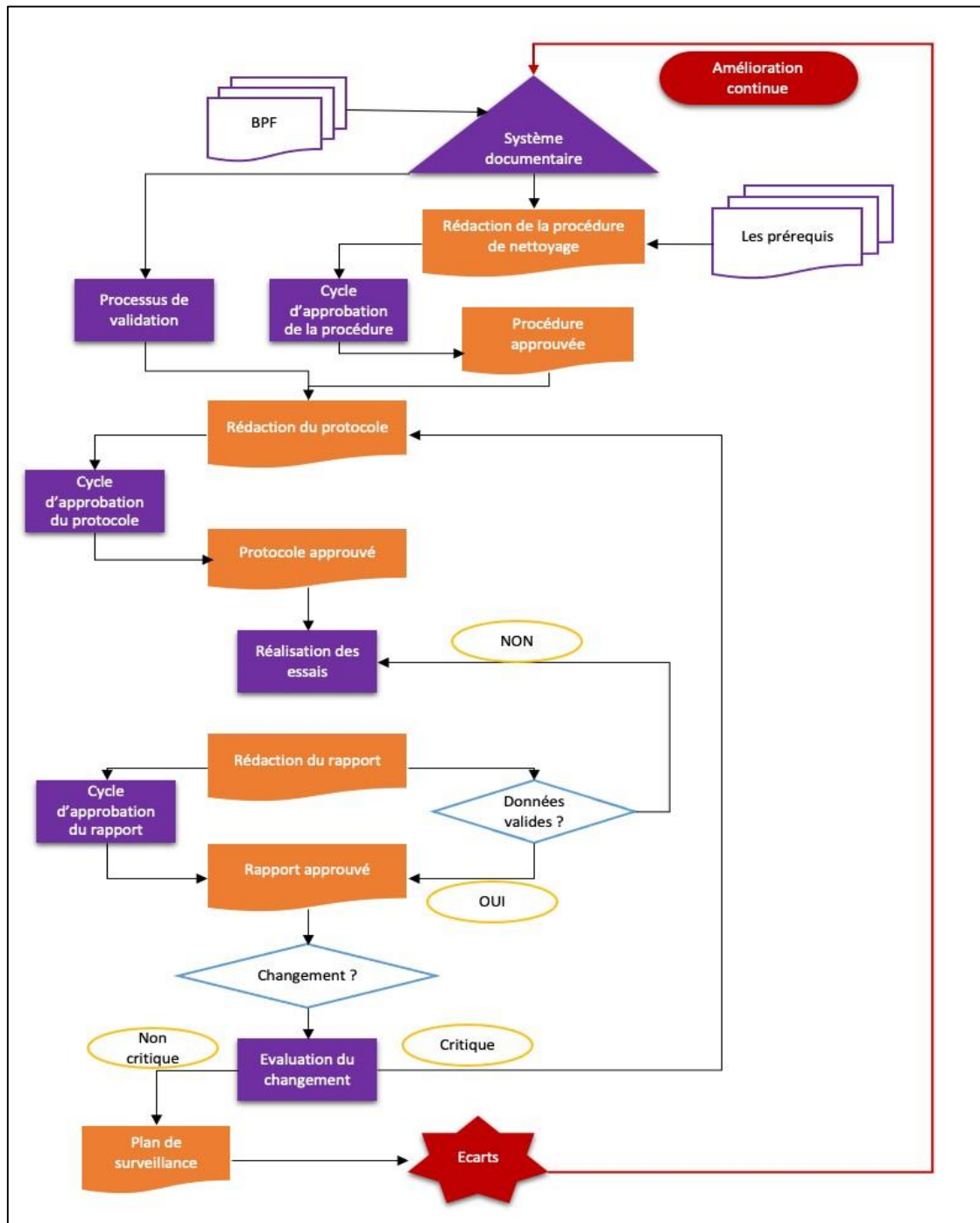
2.3.Méthodologie de validation du nettoyage

Tout équipement qui entre en contact avec le produit au cours des phases de fabrication ou de conditionnement doit être soumis à un processus de nettoyage validé. Afin de valider le procédé de nettoyage, il est nécessaire de mettre en œuvre la procédure de nettoyage trois fois consécutives, avec des résultats conformes aux spécifications pour chacune des trois vérifications de nettoyage (Lacoste, 2021).

Dans le cas de procédés de nettoyage manuels, la validation du nettoyage doit prendre en compte le facteur humain en impliquant un opérateur différent pour chaque essai de validation. Cette considération doit être décrite dans le protocole de validation, et la variabilité observée doit être évaluée dans le rapport final de validation (Lacoste, 2021).

La méthodologie dont une stratégie de validation est élaborée peut-être représentée selon le logigramme de la figure 2 :

Figure 2 : Logigramme représentant la méthodologie globale d'une validation de nettoyage



Source : (Lacoste, 2021)

2.3.1. Les acteurs de validation

La validation de nettoyage est un processus qui nécessite la participation de plusieurs départements et services de l'industrie pharmaceutique (Baricault, 2015). Les services clés impliqués sont présentés dans le tableau 5 :

Tableau 5 : Les acteurs de la validation du nettoyage

Département	Rôle dans la validation du nettoyage
Département assurance qualité	- Occupe un rôle central - Approuver toute la documentation nécessaire à la validation de nettoyage : modes opératoires de nettoyage, protocoles et rapports de la validation de nettoyage.
Département production	- Veille au fonctionnement des équipements. - Formation des opérateurs de production aux procédures de nettoyage, - Veille au respect des procédures par les opérateurs de production. - Réalisation du nettoyage. - Inspection visuelle après chaque nettoyage. - Rédaction des modes opératoires de nettoyage des équipements et du matériel.
Département validation	- Qualifications des équipements - Validation des procédés de fabrication et de nettoyage. - Rédaction des protocoles et les rapports de validation de nettoyage.
Département contrôle qualité	- Validation des méthodes de prélèvement. - Analyse des échantillons. - Participer à la rédaction des rapports de validation.
Service HSE	- Vérification de la sécurité des opérateurs de nettoyage lors des démontages et lavages des pièces des équipements. - Responsable de l'adaptation de l'ergonomie du poste de travail. - Responsable de la disponibilité des équipements de protection individuelle (EPI).

Source : (Baricault, 2015)

D'après Baricault (2015), il faut rajouter l'implication de la maintenance et de la logistique. La maintenance apporte son soutien à la production en s'occupant du maintien en bon état des équipements de nettoyage, tandis que la logistique est responsable de l'organisation des plannings de production pour réaliser la validation de nettoyage en fonction des délais fixés dans le plan de validation. Il doit veiller à ce que la validation de nettoyage n'impacte pas négativement les engagements pris pour mettre les produits sur le marché.

2.3.2. Pourquoi la validation du nettoyage ?

D'après Murthy & Chitra (2013), la validation du nettoyage doit être effectuée dans les situations suivantes :

- Qualification initiale du processus/équipement ;
- Changement critique dans une procédure de nettoyage ;
- Changement critique de la formulation ;
- Changement significatif de la formulation ;
- Changement dans un processus de nettoyage ;
- Changement de produit de nettoyage.

Pour vérifier l'efficacité des procédures de nettoyage et s'assurer qu'aucun risque n'est associé à une contamination croisée de l'ingrédient actif ou des détergents/assainisseurs, le Tableau 6 ci-dessous montre les paramètres de nettoyage à évalués au cours de la validation du nettoyage :

Tableau 6 : Paramètres de nettoyage évalués au cours de la validation du nettoyage

Paramètres à évaluer	Spécification
Equipement	<ul style="list-style-type: none"> - Identification de l'équipement à nettoyer - Zones difficiles à nettoyer. - Propriété des matériaux. - Facilité de démontage. - La mobilité.
Résidus à nettoyer	<ul style="list-style-type: none"> - Limites de nettoyage - Solubilité des résidus. - Durée des campagnes
Agent de nettoyage	<ul style="list-style-type: none"> - Préférez les matériaux qui sont normalement utilisés dans le processus. - Détergents disponibles (une utilisation minimale des détergents est recommandée, sauf en cas de nécessité absolue). - Propriétés de solubilité. - Considérations environnementales - Considérations relatives à la santé et à la sécurité.
Technique de nettoyage	<ul style="list-style-type: none"> - Type du nettoyage : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nettoyage manuel. ▪ CIP (Clean-in- Place) ▪ COP (Clean out of place) - Procédures semi-automatiques - Procédures automatiques - Considérations de temps. - Nombre de cycles de nettoyage.

Source : (Murthy & Chitra, 2013)

2.3.3. Techniques d'analyse

Plusieurs facteurs influencent le choix de la technique analytique adéquate. Le plus important est de déterminer les spécifications ou les paramètres à mesurer. La limite doit toujours être établie avant la sélection de l'outil analytique (Chratreya & Jhade, 2018). Les méthodes analytiques sont de deux types : Méthode spécifique, méthode non spécifique. Une méthode spécifique détecte des composés uniques en présence de contaminants potentiels, par exemple la HPCL. Les méthodes non spécifiques sont celles qui détectent tout composé produisant une certaine réponse, par exemple le carbone organique total (COT), le pH et la conductivité (Chratreya & Jhade, 2018).

Le tableau 7 représente une comparaison des méthodes analytiques couramment utilisées pour la validation du nettoyage (Chratreya & Jhade, 2018) :

Tableau 7 : Évaluation comparative des méthodes analytiques couramment utilisées pour la validation du nettoyage

Attributs	TOC	Conductivité	Surface directe	HPLC /UV
Spécifique	X	X	✓	✓
Détection en présence d'autres contaminants	X	X	✓	✓
Nécessite un résidu soluble	✓	✓	X	X
Contrôle en temps réel	✓	✓	✓	X
Utilisation de réactifs / phase mobile	X	X	X	✓
Préparation spéciale des échantillons	X	X	X	✓
Économique et chronophage	X	X	X	✓
Utilisation	+++	++	++	+++

Source : (Chratreya & Jhade, 2018)

2.3.4. Quand procéder à la validation du nettoyage ?

D'après Yeotikar (2021), les situations suivantes nécessitent une étude de validation du nettoyage :

- Lors de la mise en place d'un nouveau processus commercial
- Lors de la réutilisation de l'installation existante pour un produit différent à chaque fois
- Changements majeurs dans les matières premières sur la base d'une analyse d'impact
- Modifications significatives des procédures de nettoyage
- Introduction d'un nouvel équipement pour le processus déjà établi
- Changements dans le produit de nettoyage
- Changements susceptibles d'affecter les paramètres critiques du processus (CPP) du nettoyage et les attributs critiques de qualité (AQC) du nettoyage des validations du nettoyage déjà approuvées qui sont représentés dans le tableau 8 :

Tableau 8 : Les paramètres critiques du processus et les conditions critiques de qualité liés à la validation du nettoyage

Paramètres critiques de processus (CPP)	Attributs critiques de qualité (AQC)
<ul style="list-style-type: none"> • Température • Pression • Temps de contact • Concentration du produit de nettoyage • Rugosité de la surface • Débit • RPM de mélanges appropriés • Temps d'attente sale pour l'équipement • Temps de maintien de la propreté de l'équipement 	<ul style="list-style-type: none"> • Résidus de produits • Résidus de produits de nettoyage • Concentration requise de l'agent de nettoyage • Résidus microbiens • Capacité de drainage • Conductivité • Nombre de rinçages • Le temps du nettoyage

Source : (Yeotikar, 2021)

2.4. Conditions préalables à la validation du nettoyage

D'après Yeotikar (2021), avant de commencer la validation du nettoyage, les conditions préalables suivantes doivent être remplies :

- La stratégie et les protocoles de validation du nettoyage sont approuvés et prêts ;
- L'équipement utilisé pour la plupart des produits doit être identifié ;
- Une procédure d'exploitation normalisée pour le nettoyage des équipements a été établie ;
- La validation des méthodes d'échantillonnage et d'analyse a été effectuée ;
- Une liste des CPP et des CQA est disponible ;
- Des données sur la toxicité des médicaments sont disponibles ;
- La surface de contact du produit est calculée ;
- Une formation est dispensée au personnel impliqué dans l'activité de validation du nettoyage ;
- Les caractéristiques des médicaments sont évaluées pour déterminer la difficulté de nettoyage (Yeotikar, 2021).

2.5. Les stratégies de validation du nettoyage

En industrie pharmaceutique, il existe deux types de sites de production en fonction de l'usage des équipements : les sites mono-produits qui fabriquent un seul produit et les sites multi-produits qui en fabriquent plusieurs sur le même site. Parmi ces derniers, on peut

distinguer ceux dont les équipements sont dédiés, assimilables à plusieurs sites mono-produits, et ceux dont les équipements ne le sont pas (Bailly, 2004).

Dans le cas des sites mono-produits ou des entreprises ayant dédié des équipements pour chaque produit, le risque de contamination chimique entre les produits n'est pas élucidé, et seule la contamination microbiologique est envisagée. La validation du nettoyage est donc plus simple et moins coûteuse, résumée à une seule pour chaque équipement ou un groupe d'équipement (Mamou, 2018).

En revanche, pour les sites multi-produits où les équipements ne sont pas dédiés, chaque produit doit être nettoyé et validé individuellement, ce qui implique des coûts et des ressources humaines importants. Une approche simplifiée pour la validation du nettoyage consiste à choisir le "pire cas" en termes d'équipement et de produit, et à valider le nettoyage pour ce cas-là. Si le nettoyage est validé pour l'équipement et le produit les plus difficiles à nettoyer, il sera considéré comme valide pour les autres équipements et produits. Cette approche permet de réduire considérablement le nombre de validations nécessaires (Mamou, 2018).

Le tableau 9 compare les avantages et les inconvénients des approches cas par cas et pire cas pour la validation du nettoyage.

Tableau 9: Comparaison entre l'approche pire cas et l'approche cas par cas

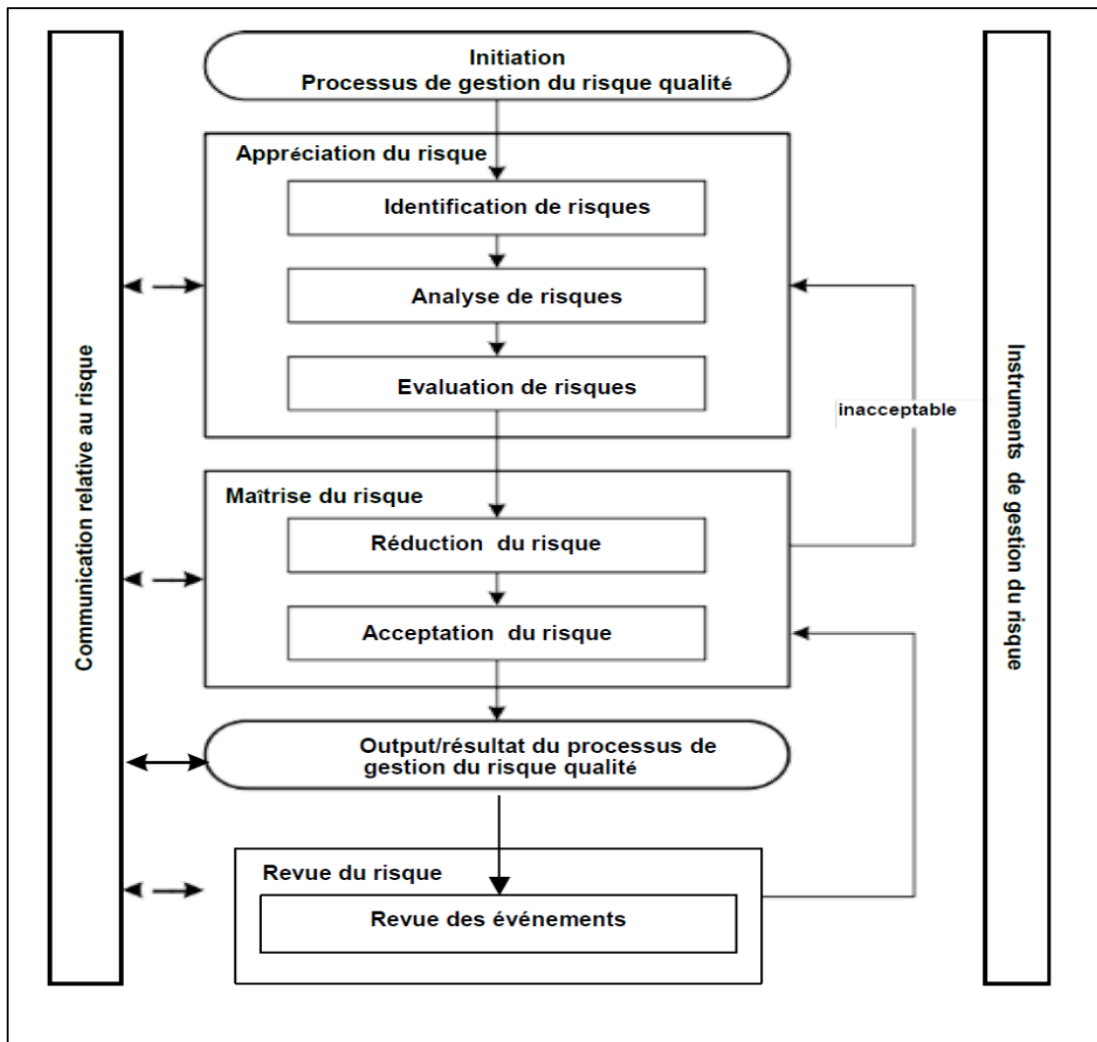
Méthode	Approche « cas par cas »	Approche « worst-case »
Avantages	Une validation pour chaque produit introduit pour réduire les risques. Prélèvements réalisés sur tous les équipements impliqués dans la fabrication du produit	Réduire du nombre d'essais réalisés lors de la validation du nettoyage. Diminuer le nombre de prélèvements. Évaluation des risques des nouveaux produits facilite leur introduction aux produits existants. Le produit peut être intégré dans le procédé sans aucune modification, si son nettoyage suit la même procédure que les autres produits.
Inconvénients	Il est nécessaire de réaliser un grand nombre de validations. Les contraintes liées aux ressources physiques et économiques sont importantes. Ajouter de nouveaux produits dans une ligne de fabrication est difficile.	Nécessité d'évaluer le nouveau produit afin de déterminer s'il représente un nouveau "pire cas", ou s'il est déjà couvert par le "pire cas" choisi lors de la validation du nettoyage.

Sources : (Bailly, 2004; Mamou, 2018)

Section 03 : L'application de la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique

A l'instar de toute activité industrielle, le recours à des outils de gestion de risques tels que définis dans l'ICH Q9 permet de maîtriser les risques survenus lors de la production médicamenteuse (figure 3) (Belghomari & Belgherras, 2018).

Figure 3 : Gestion du risque qualité en industrie pharmaceutique défini par l'ICH Q9



Source : (ICH, 2023)

Dans le cadre de la gestion des risques qualité, une analyse des risques est menée en utilisant la technique de l'AMDEC qui s'est déroulée en quatre étapes pour identifier les paramètres à utiliser pour choisir les points de prélèvement, nécessaires à la recherche de contamination, lors de la mise en œuvre d'un procédé de nettoyage des équipements de fabrication d'un nouveau produit. Cette méthode a permis d'analyser les risques afin de répondre aux exigences règlementaires, acquérir une meilleure maîtrise du procédé de nettoyage, ainsi que

réduire significativement le nombre d'essais nécessaires lors de la validation (Ledoux, 2014).

Tout d'abord, la première étape consiste à définir l'objectif de l'analyse qui est de déterminer la stratégie de nettoyage en réunissant un groupe de travail composé d'un expert en procédé de micronisation, d'un expert en nettoyage, d'un responsable assurance qualité opérationnelle et d'un stagiaire (Ledoux, 2014).

Ensuite, la modélisation du système est réalisée en décrivant les trois modules du microniseur durant la seconde étape. Lors de la troisième étape, suite à l'AMDEC, 12 modes de défaillances sont détectés dont 7 ont été jugés inacceptables et nécessitant des mesures correctives vu que leur IPR étaient supérieur ou égal à 32. Parmi les mesures accordées (Ledoux, 2014) :

- La contamination en lactose du microniseur doit être vérifiée avant et après les essais de micronisation ;
- Des nettoyages à effectuer dans les 24 heures précédant et suivant les essais de micronisation ;
- Les fréquences de nettoyage doivent être vérifiées et documentées dans le rapport, des critères d'acceptation pour la recherche du nouveau produit doivent être définis dans le protocole ;
- Certaines pièces doivent être à usage unique ou dédié ;
- La réalisation d'une analyse de risques est nécessaire pour déterminer les points de prélèvement appropriés.

Enfin, la dernière étape a abouti à la définition des paramètres à vérifier lors du nettoyage du microniseur, ainsi qu'à l'élaboration d'une stratégie de validation. De plus, conformément aux BPF, une méthode axée sur une évaluation des risques est utilisée pour déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation (Ledoux, 2014).

Dans un autre cadre de recherche, une étude est menée par une équipe composée de trois responsables chargés de l'analyse des risques relatifs aux opérations de validation du nettoyage des équipements au niveau du laboratoire MAPHAR, filiale du groupe pharmaceutique SANOFI au Maroc. Dans ce contexte, L'application de l'AMDEC est couplée à la méthode des 5M pour mieux caractériser les modes de défaillances en fonction de leurs causes probables (Kuevidjin, 2017).

Les résultats montrent que 43% des modes de défaillance relevés sont liés à la main d'œuvre et 33% à la méthode utilisée. Cette situation s'explique par la difficulté à maîtriser le facteur humain dans le processus ce qui confirme l'importance de la formation continue des opérateurs impliqués. En conséquence, l'étude montre que la méthodologie utilisée est bien réfléchie, précise et assimilable par tous les intervenants pour la maîtrise du processus (Kuevidjin, 2017).

Ensuite, l'étude propose des solutions pour les 30 modes de défaillances relevés, principalement pour ceux de criticité moyenne, considérant que les modes de défaillances de criticité faible sont de risque acceptable. Les solutions proposées comprennent la formation du personnel, la revue systématique de la matrice « Equipements/Produits », la mise à jour de la matrice de criticité globale de l'équipement, les consignes de prélèvement, la mise à jour de la procédure de nettoyage, ainsi que l'assurance de l'existence d'une procédure analytique conforme sur le site (Kuevidjin, 2017).

De plus, l'application de ces solutions permet de réduire l'occurrence et/ou d'augmenter la détection des défaillances liées à la méthodologie utilisée. Ces propositions illustrent l'importance de la mise en place de solutions adéquates pour réduire les risques liés aux opérations de validation du nettoyage des équipements (Kuevidjin, 2017).

L'application de l'AMDEC, sur le procédé de validation de nettoyage des équipements de fabrication de la ligne crèmes et gels au niveau du site pharmaceutique Biopharm, a permis d'analyser le processus de validation du nettoyage, et d'en relever les risques éventuels (Bennai & Boukhalifa, 2017).

L'objectif de l'étude rétrospective est d'appliquer une approche de gestion des risques à l'unité de production de formes pâteuses (ligne des crèmes et gels) pour assurer une bonne gestion des risques lors de la validation du nettoyage des équipements. Le pire cas choisi est le Profenid. L'équipe chargée de l'analyse des risques est pluridisciplinaire, composée d'un analyste chargé du contrôle qualité, d'un opérateur chargé de production, d'un chargé d'assurance qualité et d'un chargé d'Hygiène, de sécurité et d'environnement (HSE) (Bennai & Boukhalifa, 2017).

En utilisant le protocole de validation du nettoyage d'un équipement comme base documentaire, les résultats de l'analyse des risques ont révélé 17 modes de défaillance. La répartition des modes de défaillance n'est pas uniforme tout au long du processus de

validation du nettoyage. Parmi les 17 modes de défaillance identifiés, 57,14% sont considérés comme majeurs, tandis que 19,04% sont classés comme ayant une criticité moyenne. Certaines étapes sont plus risquées que d'autres, en particulier l'étape de la procédure de nettoyage, qui rassemble à elle seule 35,29% des modes de défaillance relevés en raison du nettoyage semi-automatique. En deuxième lieu vient l'étape d'échantillonnage, qui présente 23,52% des modes de défaillance relevés, dont les résultats sont déterminants dans la décision de validation (Bennai & Boukhalfa, 2017).

Les solutions ont été principalement recherchées pour les modes de défaillance de criticité élevée et moyenne, tandis que ceux de criticité faible sont considérés comme présentant un risque acceptable. Parmi les solutions proposées, la formation du personnel joue un rôle prépondérant, avec 50% des propositions concernant la formation des opérateurs impliqués dans le processus de validation du nettoyage. Le deuxième volet de propositions concerne la procédure de nettoyage utilisée lors du processus (41%), notamment pour réduire l'occurrence et/ou augmenter la détection de défaillances liées à la méthodologie utilisée (Bennai & Boukhalfa, 2017).

Si les actions correctives proposées sont mises en œuvre, les nouvelles valeurs de criticité passeront. Le risque majeur passera de 57,14% à 0%, tandis que le risque moyen passera de 19,04% à 28,57%. Par conséquent, il y aura une augmentation logique de la criticité moyenne suite à la diminution des risques majeurs, tandis que le risque faible passera de 23,80% à 71,42% (Bennai & Boukhalfa, 2017).

Les difficultés rencontrées lors de la réalisation de cette analyse concernent la disponibilité des participants et le fait que les résultats sont fortement dépendants de l'expérience des participants impliqués dans l'étude (Bennai & Boukhalfa, 2017).

Belghomari & Belgherras (2018) ont mené une analyse fonctionnelle des risques au niveau des Laboratoires MERINAL, au cours de l'étape du conditionnement des poudres en sachets via l'application de l'AMDEC. Des résultats de l'analyse quantitative montrent que les modes de défaillances sont détectés par une équipe multidisciplinaire afin d'identifier les causes à l'origine de leur apparition et les conséquences engendrées sur la qualité du produit, la sécurité des patients et même le statut de l'entreprise, estimer la criticité pour chaque mode de défaillance, grâce à des grilles de cotation de la sévérité, la fréquence et la détectabilité (Belghomari & Belgherras, 2018).

Tous les risques sont classés et priorisés par la suite, ce qui a permis d'établir des plans d'actions correctifs ou préventifs, et de répondre ainsi à l'objectif principal fixé au départ, ce qui fait de cette étude un support consistant pour mener l'analyse des risques sur d'autres processus de fabrication (Belghomari & Belgherras, 2018).

Dans la même optique, afin de mener une démarche de gestion des risques, une équipe AMDEC pluridisciplinaire est créée et a travaillé pendant cinq mois. Cette équipe est composée de 4 responsables ce qui permet de confronter les perceptions des différents acteurs par rapport aux différentes défaillances potentielles. Les risques identifiés sont évalués en fonction de leur probabilité de survenue, de leur impact potentiel et du niveau de maîtrise observé.

Cette évaluation permet d'élaborer une cartographie des risques et de proposer des actions correctives pour les modes de défaillance critiques menaçant la qualité ou la technique (Benhaddi, 2021).

Pour cela, une matrice des risques est élaborée pour chaque étape du processus étudié, afin d'avoir une vision complète et globale des défaillances. L'application de l'AMDEC permet d'identifier 15 modes de défaillances dont 9 dépassent le seuil d'acceptabilité. Par la suite, 20 actions de maîtrise sont proposées pour les modes de défaillances classées critiques avec IPR supérieur ou égal à 140. En revanche, les risques de criticité mineure sont considérés comme acceptables selon les seuils prédéfinis. (Benhaddi, 2021).

L'examen des actions proposées montre que plusieurs actions de contrôle et de surveillance existent déjà, elles sont simplement renforcées et rendues systématiques pour réduire l'occurrence et/ou augmenter la détectabilité, en réduisant ainsi la criticité des modes de défaillance (Benhaddi, 2021).

Les résultats de l'étude de (Benhaddi, 2021) ont montré d'abord qu'il est important de ne pas réaliser une AMDEC trop rapidement pour éviter de ne voir que les modes de défaillances les plus évidents. Pour ce faire, il faut donc limiter le champ de l'étude pour trouver le bon compromis. Ensuite, la gestion du temps est l'une des grandes difficultés pour l'animateur de l'équipe AMDEC, qui doit être capable d'accélérer sur les parties déjà maîtrisées par l'entreprise et de se concentrer sur les points les plus nouveaux et les plus délicats (Benhaddi, 2021).

En conclusion, la méthode AMDEC-processus est un outil de performance industrielle qui semble être à la portée de tout site pharmaceutique, couvrant toutes les étapes de la gestion des risques qualité. La première étape consiste à évaluer le risque en trois étapes : identification, analyse et évaluation. Ensuite, la maîtrise du risque est mise en place grâce à des actions correctives ou préventives, en fonction de la criticité et des niveaux de priorité (Benhaddi, 2021).

Sa mise en œuvre nécessite, certes, des efforts collectifs d'une équipe pluridisciplinaire recouvrant les domaines de compétences requises, déploie implicitement plusieurs outils (Ishikawa, 5M, brainstorming, processus d'analyse...), ainsi que des ressources afin de collecter les informations nécessaires, mais une fois aboutie, elle génère un gain de temps et d'argent pour l'entreprise à long terme (Benhaddi, 2021).

CHAPITRE II : CONTEXTE PRATIQUE ET CADRE MÉTHODOLOGIQUE

Cette partie exposera la présentation de l'organisme d'accueil, ainsi que la méthode de recherche adoptée afin de mener à bien le travail en question, ainsi que les outils et méthode de collecte de données mis en œuvre.

Section 01 : Présentation de l'organisme d'accueil – El Kendi

El Kendi est une filiale de la société pharmaceutique multinationale MS Pharma qui a débuté ses activités en 1989 en Jordanie et s'est étendue à la région MENA et à la Suisse. Tous les sites de production de l'entreprise ont reçu l'approbation de l'Union européenne pour la certification de production de médicaments ainsi que l'approbation de la FDA.

En 2009, MS Pharma a créé El Kendi en Algérie, qui est aujourd'hui l'une des trois plus grandes entreprises pharmaceutiques du pays et la première entreprise de médicaments génériques en Algérie. Ce laboratoire pharmaceutique est spécialisé dans la formulation de formes galéniques destinées à la voie orale et sous-cutanée.

Figure 4: Site de El Kendi à Rahmania, Alger, Algérie



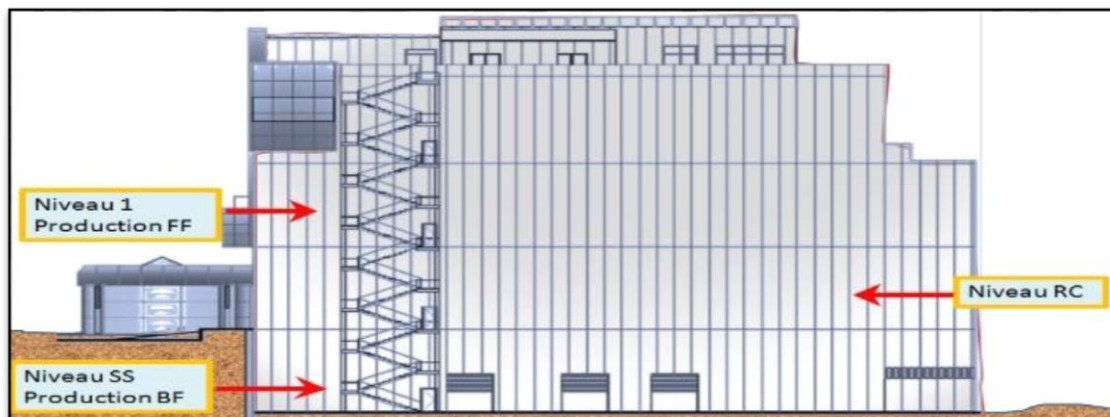
Source : El kendi Industrie (Mai 2023)

L'usine est située dans la zone industrielle El Boustane, dans la nouvelle ville de Sidi-Abdellah, commune de Rahmania. Cette zone industrielle spécialisée dans l'industrie pharmaceutique a été créée conformément à un cahier des charges garantissant la bonne organisation de la ville ainsi que la protection de l'environnement.

El Kendi dispose de deux lignes de production : la production BF « Bassemment floor » dédiée à la fabrication et au conditionnement des formes sèches (comprimés et gélules), située au niveau sous-sol, et la production FF « First floor » dédiée à la fabrication et au conditionnement des formes liquides et semi-solides (crèmes, pommades et gels), située au niveau 1 de l'usine jumelle. L'usine est également équipée de deux magasins, l'un pour les produits finis et l'autre pour les matières premières et les articles de conditionnement, ainsi qu'un bloc abritant l'administration et le contrôle qualité (voir la figure 5).

El Kendi se présente ainsi comme un laboratoire leader dans la production de formes solides, liquides et semi-solides.

Figure 5: Schéma représentatif du plan de l'industrie « El Kendi »



Source : El Kendi (Mai 2023)

Le site pharmaceutique El Kendi dispose d'un département spécifique chargé de mettre en place la politique qualité, et qui accorde une grande importance à la gestion des risques. Dans le but de garantir la qualité des produits et de gérer les risques associés, le système assurance qualité utilise toutes les ressources et connaissances disponibles.

Section 02 : Présentation de la méthodologie de la recherche

1. Choix de la méthodologie de la recherche :

Dans le cadre de notre étude, l'approche qualitative s'est révélée être la plus adaptée et pertinente pour répondre à la problématique étudiée. Cette méthode a également permis de présenter plus efficacement les différentes notions associées à notre sujet dans la partie théorique. Cette approche méthodologique adoptée repose sur les travaux de (Dufour, Bernard, & Schick, 2019) ainsi que sur la norme ISO 31000.

2. Instruments de collecte des données

La méthode qualitative repose sur un ensemble d'outils et de techniques d'analyse et de collecte de données, comme l'ont mis en évidence (Ketele & Roegiers, 2015).

Etant donné que notre recherche est spécifiquement dédiée processus de validation de nettoyage d'une entreprise particulière, il est crucial de sélectionner les sources d'information principales parmi les ressources internes de l'entreprise.

Pour procéder à la collecte des informations, nous avons choisi d'utiliser trois instruments principaux qui sont en accord avec les préconisations de Ledoux (2014), Bennai & Boukhalfa (2017), Belghomari & Belgherras (2018) et Benhaddi (2021) ont été appliquées de manière systématique tout au long de notre stage :

➤ Consultation documentaire

Nous avons effectué une consultation documentaire approfondie de la procédure de validation du nettoyage de l'équipement, du protocole de nettoyage de l'équipement, de la procédure d'échantillonnage et de la procédure d'analyse des échantillons. Cette analyse nous a permis d'obtenir une compréhension détaillée des différentes étapes du processus.

➤ Observation

L'observation directe sur le terrain a été effectuée tout au long de la période de stage, ce qui nous a permis de comprendre le déroulement des activités. Nous avons assisté au nettoyage manuel de l'équipement de la ligne de conditionnement primaire, ainsi qu'à l'échantillonnage et à l'analyse des échantillons. Au cours de notre stage, nous avons également eu des discussions approfondies avec les opérateurs et les responsables impliqués, afin de recueillir des informations sur leurs pratiques et leurs expériences.

➤ Les entretiens

Le type d'entretien que nous avons mené est un entretien semi-directif qui s'est déroulés de manière individuelle ce qui a favorisé une plus grande spontanéité et une expression plus libre de la part des interviewés, en leur permettant de se concentrer sur leurs propres expériences et perspectives. Ce qui a permis d'avoir une collecte plus approfondie des données nécessaires à la poursuite de notre recherche (El khattabi, Sabri, & Zahid, 2023).

Pour cela nous avons préparé un guide d'entretien tout en se référant à l'étude de El khattabi, Sabri & Zahid (2023) ce qui conforme aux exigences de la norme ISO 31000.

Nous avons appliqué le principe de saturation empirique, selon la méthodologie décrite par Paillé & Mucchielli (2012) et appliqué par El khattabi, Sabri & Zahid (2023). Cette approche consiste à réaliser des entretiens jusqu'à atteindre un niveau de saturation des informations collectées, c'est-à-dire lorsque de nouveaux entretiens ne permettent plus d'obtenir des données pertinentes pour la recherche (El khattabi, Sabri, & Zahid, 2023).

Un total de neuf entretiens a été mené avec les responsables de différents départements liés au processus de validation du nettoyage au sein de l'industrie pharmaceutique (Baricault, 2015). Ces entretiens approfondis nous ont permis de recueillir des données précieuses sur les politiques, les procédures et les mesures de contrôle mises en place par l'entreprise pour assurer la validation du nettoyage de l'équipement.

Le tableau 10 présente les informations sur les entretiens effectués avec les profils qui représentent dans la présente étude, les acteurs de la validation comme déjà cité dans notre revue de littérature :

Tableau 10 : Entretiens effectués

Entretiens	Nom et prénom	Poste	Nombre d'années d'expérience	Durée de l'entretien
N°1	BELKACEM Morad	Chef de département Validation	/	45 min
N°2	CHENAK Meriem	Validation Section Head	10	1h 45 min
N°3	SELMA Walid	Production Manager	13	1h
N°4	AMIRI Radouane	Chef de département Control Qualité	19	50 min
N°5	FACI Ilhem	Contrôle Qualité Senior Supervisor	12	1h 30min
N°6	YAHIAOUI Idrice	Chef de service Contrôle Qualité	16	1h
N°7	BERKANI Djamel Eddine	Superviseur Senior Quality Assurance	10	30 min
N°8	DJELLOULE Abdelaziz	Quality Assurance Section Head	11	45 min
N°9	MEDDAH Walid	Quality Assurance Section Head	12	30 min

Source : élaboré par nous même

Les données collectées auprès les interviewés ont été enregistrées afin d'être transcrites et codées pour une analyse plus rigoureuse et efficace.

CHAPITRE III : CADRE PRATIQUE

1. Le déroulement de l'étude

Le processus de validation du nettoyage de l'équipement de conditionnement primaire, de la remplisseuse Tube NORDEN, dans l'industrie pharmaceutique El Kendi, comprend plusieurs étapes essentielles :

Avant de procéder à la validation du nettoyage, certains prérequis doivent être respectés. Cela implique la qualification du personnel et de l'équipement, la validation des procédures de nettoyage, la sélection d'un détergent approprié et la prise en compte du système chauffage, ventilation et climatisation HAVC pour assurer des conditions environnementales optimales.

Une fois les prérequis en place, la stratégie de validation du nettoyage peut être mise en œuvre en suivant les étapes suivantes :

- Choix du "worst-case" : il est crucial de sélectionner le médicament le plus difficile à nettoyer, comme référence pour évaluer l'efficacité du processus de nettoyage après regroupement et catégorisation des médicaments en fonction de leur nature, de leur solubilité et de leurs caractéristiques.

- Détermination des critères d'acceptation : des critères clairs et définis doivent être établis pour évaluer si le nettoyage est satisfaisant. Ces critères peuvent inclure des limites spécifiques de résidus chimiques et microbiologiques retenus par l'équipement après le nettoyage.

- Validation de la méthode analytique : il est nécessaire de valider la méthode analytique utilisée pour détecter les résidus du produit "worst-case" après le nettoyage. Des méthodes spécifiques la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est utilisée pour cette analyse.

- Identification des zones critiques de l'équipement : les zones de l'équipement susceptibles de retenir des résidus doivent être identifiées et ciblées pour un nettoyage adéquat. Cela peut inclure les parties en contact direct avec le produit, les conduites, les vannes, etc.

- Plan d'échantillonnage : un plan d'échantillonnage rigoureux doit être établi, impliquant la collecte d'échantillons par des méthodes de l'essuyage des surfaces et la collecte des eaux de rinçage. Ces échantillons seront ensuite analysés pour évaluer le taux de recouvrement des résidus.

- Analyse des échantillons et interprétation des résultats : Les échantillons collectés seront analysés en utilisant des techniques spécifiques comme l'HPLC, le test de conductivité, le test

de pH, ainsi que des méthodes non spécifiques telles que le test du carbone organique total (TOC). Les résultats obtenus seront interprétés par rapport aux critères d'acceptation préalablement définis.

- Détermination du statut du nettoyage : en fonction des résultats de l'analyse, le statut du nettoyage sera défini comme satisfaisant ou non satisfaisant. Si des dépassements des critères d'acceptation sont observés, des actions correctives devront être entreprises.

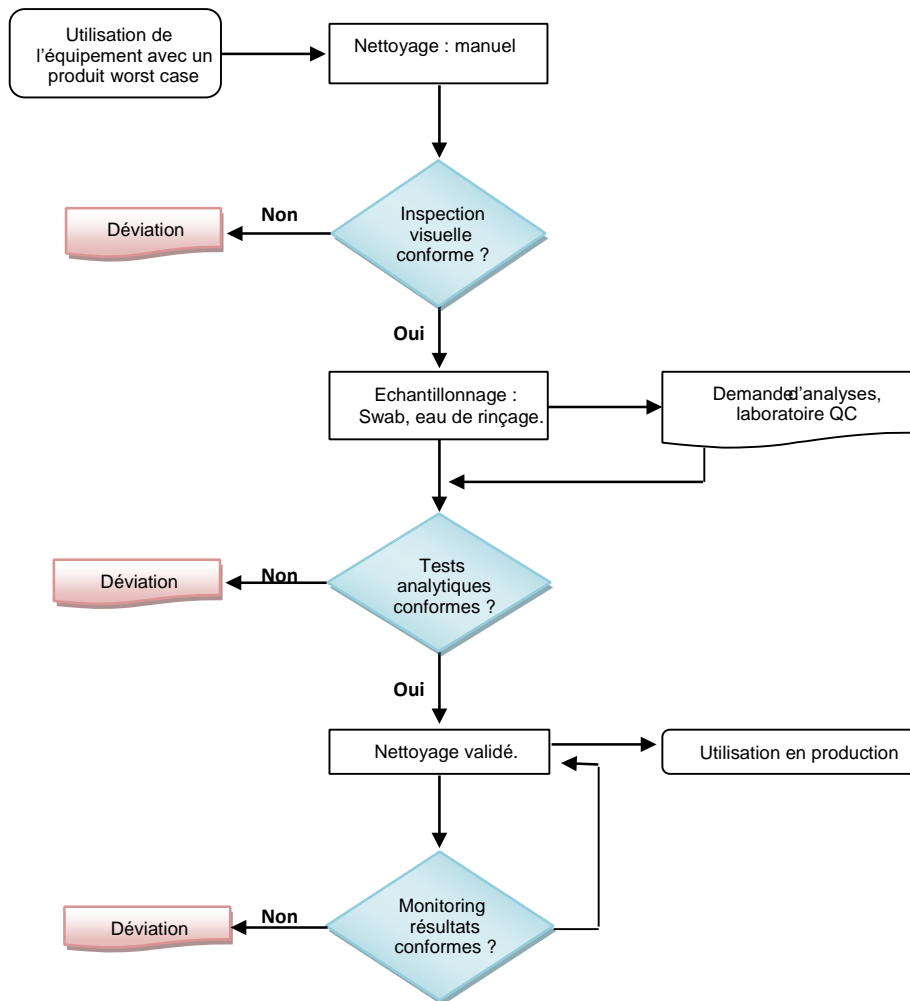
- Durée de validité du nettoyage : une durée de validité du nettoyage sera déterminée en prenant en compte la stabilité du produit et les exigences réglementaires. Cette durée indique la période pendant laquelle le nettoyage est considéré comme efficace.

- Le temps de maintien propre : temps d'inactivité de l'équipement entre la fin du processus de nettoyage et le début de la fabrication est appelé

- Le temps de maintien sale : le temps d'inactivité de l'équipement entre la fin du dernier lot et le début du processus de nettoyage

Voici un logigramme qui récapitule le processus de la validation du nettoyage manuel de l'équipement (figure 6) :

Figure 6 : Logigramme du processus validation du nettoyage manuel de l'équipement

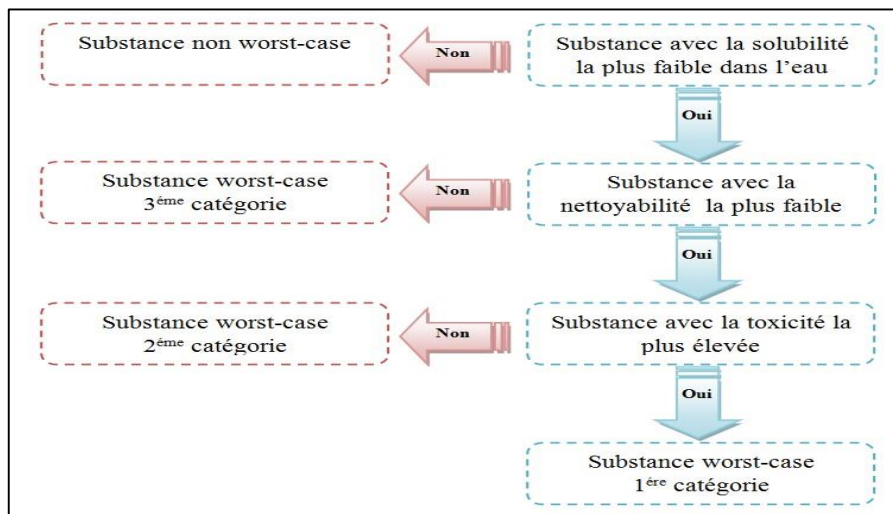


Source : Elaboré par nous-même, inspiré de (Benachour, 2020)

Les critères de détermination du produit worst-case sont la toxicité en basant sur la dose létale 50 (DL50), la solubilité et la nettoyabilité.

La méthode de sélection est expliquée dans la figure 7 ci-dessous :

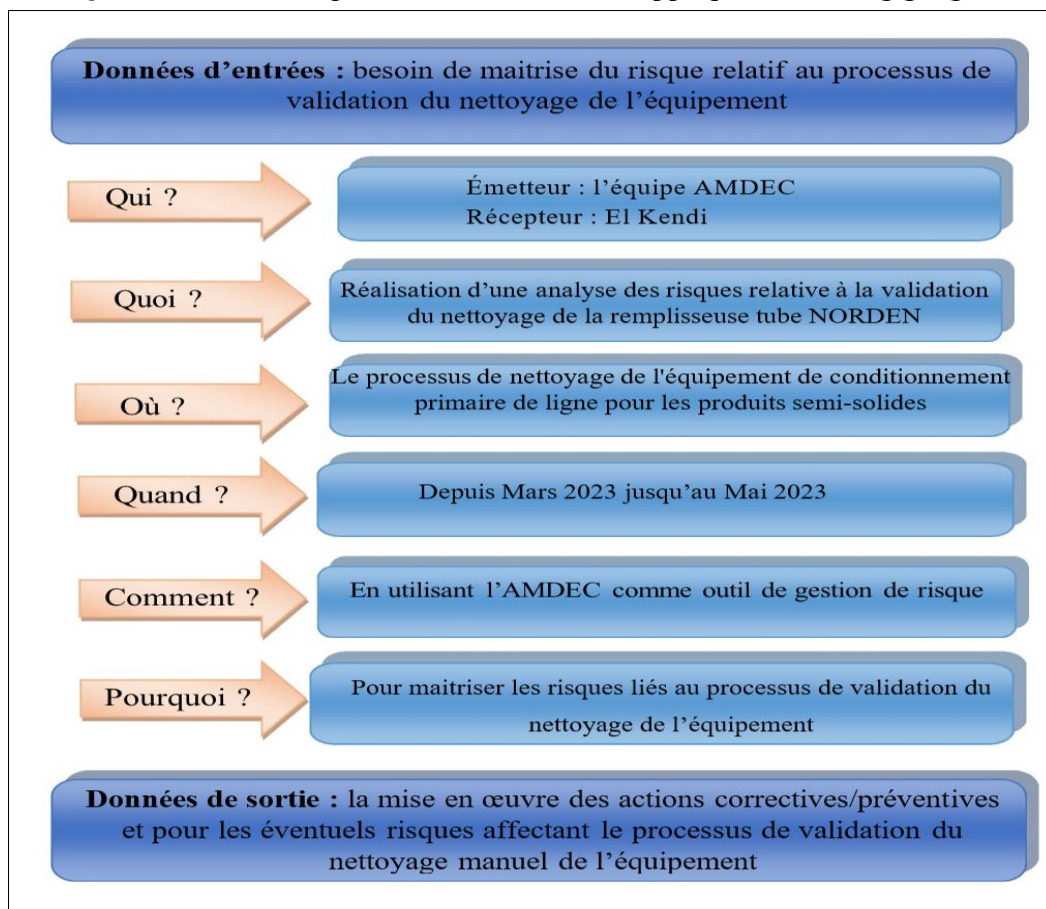
Figure 7: Schéma récapitulatif de la méthode de sélection du produit « worst-case »



Source : Elaboré par nous-même, inspiré de (Benachour, 2020)

Pour entamer notre analyse des risques, il est crucial de clarifier la problématique principale du sujet. A cet effet, la figure 8 présente l'application de l'outil QQQQCP.

Figure 8: Schéma du périmètre de l'étude en appliquant l'outil QQQQCP



Source : Elaboré par nous-même, inspiré de (Benhaddi, 2021)

Notre étude a suivi une démarche en six étapes (Landy, 2007; Boulé, et al., 2018; Guerfala, Ksontini, Brahim, Jamaï, & Abbassi, 2021).

Étape 1 : Constitution de l'équipe de travail

Une équipe multidisciplinaire comprenant tous les départements impliqués dans la validation du nettoyage de l'équipement, une réunion informative a été organisée pour expliquer en détail le déroulement de l'étude. L'équipe a été constituée de :

- Responsable assurance qualité ;
- Responsable de production ;
- Responsable de validation ;
- Responsable contrôle qualité.

Étape 2 : Etude fonctionnelle

Nous avons ensuite procédé à l'étude fonctionnelle qui consistait à comprendre le processus de validation du nettoyage, depuis les prérequis jusqu'au suivi du nettoyage, le périmètre de l'étude a été défini afin de cibler directement les potentielles défaillances qui pouvaient survenir au cours de la validation du nettoyage de l'équipement.

Étape 3 : Identification des modes de défaillance, de leurs causes et de leurs effets

Nous avons entamé une étude qualitative des modes de défaillance potentiels pour chaque étape du processus, déjà observés, ont été recensés par le groupe de travail lors de séances de Brainstorming. Pour mieux caractériser les modes de défaillance en fonction de leurs causes probables, nous avons utilisé l'outil AMDEC conjointement avec la méthode des 5M afin de mieux caractériser les modes de défaillances en fonction de leurs causes probables (Abbassi, Brahim, & Ouahchi, 2023; Benhaddi, 2021; Kuevidjin, 2017).

Le brainstorming est une technique de créativité de groupe permettant de produire le plus d'idées possible, dans un minimum de temps sur un thème donné. Cette technique est utilisée dans la plupart des étapes de la résolution de problèmes, notamment pour :

- recenser les problèmes à étudier lors du lancement d'un projet ou pendant son déroulement ;
- déterminer les causes possibles du problème étudié ;
- trouver toutes les solutions possibles.

D'abord, des défaillances potentielles en identifiant chaque défaillance, puis en déterminant les causes probables ainsi que les effets (Benhaddi, 2021).

Prenant la forme d'un poisson à arêtes, le diagramme Ishikawa est une représentation graphique qui donne une meilleure visualisation de la hiérarchie des causes pour nous aider à identifier plus clairement les sources des défaillances (Benhaddi, 2021).

Ce diagramme se structure habituellement autour du concept des 5 M, pour (Benhaddi, 2021):

- Main-d'œuvre : tout ce qui est lié au personnel directement impliqué dans le processus pour lequel la contamination a été constatée.
- Matière : dans cette rubrique on regroupe toutes les causes possibles dues à la qualité des produits et matériaux utilisés.
- Matériel : toute cause possible due aux machines, équipements et moyens matériels utilisés.
- Méthodes : toute cause possible due aux procédures, instructions, modes opératoires ou manière de faire pour réaliser les opérations.
- Milieu : tout ce qui est lié à l'environnement physique dans lequel ont lieu les opérations.

Étape 4 : Évaluation

Nous avons mené une étude quantitative en évaluant la criticité de chaque défaillance identifiée en utilisant les grilles d'évaluation de la gravité, de l'occurrence et de la détectabilité fournies par le département qualité, déjà utilisées dans d'autres analyses de risques AMDEC au sein du site pharmaceutique El Kendi. La criticité des défaillances a été ensuite évaluée selon la formule suivante : $C = G \times F \times D$

Par la suite, des réunions de vote ont été organisées, et les modes de défaillance ayant des évaluations divergentes ont été discutés pour parvenir à une convergence.

Les grilles utilisées au cours de notre étude sont représentées sur les tableau 11, 12 et 13 :

Tableau 11 : Valeurs d'évaluation de la gravité

Attribut	Cotation	Impact qualité	Impact produit/ Patient
Négligeable	1	Aucun impact	Pas d'impact
Bas	2	Impact mineur	Impact mineur
Modéré	3	Impact modéré	Impact modéré
Elevé	4	Impact majeur	Impact majeur
Très élevé	5	Peut conduire à une situation critique	Effet indésirable grave

Source : Document interne de l'entreprise

Tableau 12 : Valeurs d'évaluation de l'occurrence

Attribut	Cotation	Critère d'occurrence
Eloigné	1	Rarement
Bas	2	Moins Fréquente
Modéré	3	Périodique
Elevé	4	Fréquente
Très élevé	5	Certain

Source : Document interne de l'entreprise

Tableau 13 : Valeurs d'évaluation de la détectabilité

Attribut	Cotation	Critère de détectabilité
Pratiquement certain	1	Les contrôles peuvent toujours détecter les erreurs
Haut	2	Bonne probabilité de détection de l'erreur
Modérément élevé	3	Probabilité modérée de détection de l'erreur
Faible	4	Faible probabilité de détection de l'erreur
Effet dangereux	5	Il n'y a pas de contrôles pour détecter les erreurs

Source : Document interne de l'entreprise

Étape 5 : Priorisation

L'indice de criticité (IC) ou l'indice de priorité des risques (IPR) a été calculé pour chaque mode de défaillance en prenant en compte la gravité, l'occurrence et la détectabilité. Ce calcul a permis de hiérarchiser selon un ordre décroissant les différents modes de défaillance identifiés, afin de mieux orienter les actions prioritaires à entreprendre et d'optimiser le plan d'action envisagé.

Tous les modes de défaillance dont l'IPR était supérieure à la moyenne ont été considérés pour des actions préventives ou correctives. La grille utilisée est représentée sur le tableau 14 :

Tableau 14 : Valeurs d'évaluation de l'indice de priorité des risques

Échelle	IPR	Description
Sup 30	Hautement prioritaire	Le risque est critique et que les mesures de maîtrise doivent être prises.
11 à 29	Priorité moyenne	Le risque est intermédiaire et que des mesures de maîtrise sont à prendre.
Inf à 10	Faible Priorité	Le risque n'est pas critique et qu'il n'y a pas de mesures urgentes à prendre.

Source : Document interne de l'entreprise

Étape 6 : Élaboration d'un plan d'action

Nous avons ensuite recherché des actions préventives/correctives pour réduire l'indice de criticité, qui ont été par la suite soumis à l'approbation des responsables de qualité de l'entreprise.

Une réévaluation a été effectuée pour chaque mode de défaillance identifié, dans le but de calculer un nouvel indice de criticité. Ce calcul a été réalisé de la même manière que précédemment, mais en prenant en considération les mesures correctives et préventives approuvées par la directrice qualité. L'objectif de cette réévaluation était d'évaluer l'impact des actions proposées.

Enfin, nous avons présenté les résultats de notre étude dans le tableau AMDEC.

2. Résultats

2.1. Tableaux AMDEC

Tableau 15 : Tableau AMDEC des prérequis à la validation du nettoyage

Étapes du processus	N° R	Défaillances	5M	Causes	Effets	G	O	D	IPR
Qualification (personnel, matériel)	R1	- Personnel non qualifié	Main d'œuvre	- Formation inadéquate	- Activités de nettoyage, prélèvement, analyse et vérification non assurées	4	1	1	4
	R2	- Equipement non qualifié	Matériel	- Equipement non calibré - Planification de requalification périodique de l'équipement non établie ou non effectuée - Requalification après changement majeur sur l'équipement non planifiée ou non effectuée	- Validation du nettoyage suspendue - Résultats de validation non concluants	4	1	1	4
	R3	- Matériels de prélèvements et/ou d'analyses non qualifié	Matériel	- Matériels inadaptés aux activités pharmaceutiques - Validation périodique du nettoyage des outils non planifiée ou non effectuée - Fréquence de la validation périodique du nettoyage des outils non déterminée	- Validation préventive des outils de prélèvement non achevée - Réussite du prélèvement redoutée - Réussite de l'analyse redoutée	3	1	2	6
Validation des procédures	R4	- Procédures du nettoyage, d'échantillonnage et d'analyse du produit worst-case non explicite	Méthode	- Instructions non suffisamment précises ou détaillée	- Echec de la reproductibilité du nettoyage et de l'échantillonnage - Sous-estimation des niveaux de contamination ou d'impureté - Résultats de l'analyse faussement négatifs	4	2	3	24
Choix du détergeant	R5	- Mauvais choix du détergeant	Méthode	- Détergeant non adapté au surface à nettoyer ou au matériel utilisé - Efficacité du nettoyage redoutée - détergeant non efficace	- Nettoyage non efficace	3	1	2	6

				- Détergeant non disponible					
	R6	- Détergeant non disponible	Matière	- Rupture de stock de la part du fournisseur - Erreur de commande ou de prévision des besoins en détergeant - Un retard de livraison du fournisseur	- Nettoyage retardé ou non réalisé	2	1	2	4
Système HAVC	R7	- Système HAVC non conforme	Milieu	- Test de l'eau purifiée non conforme (PH, conductivité, TOC) - Contamination microbologique de l'eau purifiée - Contamination microbologique de l'air comprimé	- Formation de dépôts de minéraux dans les tuyaux et l'équipement - Contamination microbologique	3	2	1	6

Source : Elaboré par nous même

Tableau 16 : Tableau AMDEC de la mise en place et l'exécution de la stratégie de validation du nettoyage

Etapas du processus	N°R	Défaillances	5M	Causes	Effets	G	O	D	IPR
choix du produit worst-case	R8	- Le choix du produit worst-case non approprié	Main d'œuvre	- Etudes incomplète - Evaluation des produits worst-case incorrecte	- Echec du nettoyage - Risque de contamination croisée	4	1	2	8
	R9	- Fabrication d'un nouveau produit sur la même ligne difficile à nettoyer	Matière	- Manque de données sur le nouveau produit - Manque de communication entre départements	- le nettoyage du nouveau produit n'est pas recouvert par le worst-case	3	1	1	3
	R10	- Matrice équipement/produit non mise à jour	Méthode	- Oubli ou non ajout des nouveaux produits dans la matrice équipement/produit - Manque de communication entre département production et validation	- Risque d'utiliser des informations incorrectes ou obsolètes - Echec du nettoyage - Risque de contamination croisée	3	1	1	3

Détermination des critères d'acceptation	R11	- Calcul des critères d'acceptation erroné	Méthode	- Manque de maîtrise des formules de calcul - Erreur de calcul	- Résidus non détectés - Rejet inapproprié de lot conforme	4	2	2	16
	R12	- Identification incomplète des points critiques	Méthode	- Points critiques mal identifiés - Manque d'analyse approfondie concernant les zones ou les composants de l'équipement difficiles à nettoyer - Manque d'objectivité dans l'identification des points critiques - L'évaluation de la criticité des points critiques non réalisée - Manque de collaboration entre les départements - Dépendance excessive aux pratiques existantes	- Risque de contamination non détectée - Validation non concluante	4	1	2	8
Nettoyage manuel de l'équipement	R13	- Méthode de nettoyage manuel des pièces démontables de l'équipement non efficace	Méthode	- Variabilité des formes géométriques des pièces à nettoyés	- Nettoyage non efficace	3	2	3	18
	R14	- Opérateur chargé du nettoyage non habilité	Main d'œuvre	- Non-respect des instructions du protocole du nettoyage	- Nettoyage non correctement réalisé - Validation non concluante	4	2	2	16
	R15	- Erreur intentionnelle ou par oubli lors l'exécution du nettoyage	Main d'œuvre	- Omission d'une étape du protocole du nettoyage	- Nettoyage non correctement réalisé - Validation non concluante	4	2	2	16
	R16	- Inspection visuelle du nettoyage insuffisante	Méthode	- Inspection visuelle effectuée à la fin du nettoyage	- Nettoyage non suffisamment contrôlé	3	2	2	12

	R17	- chariot d'acheminement des pièces démontés de l'équipement contaminé	Matériel	- Absence de procédure de nettoyage des chariots - La méthode de nettoyage des chariots non déterminée - Le contrôle du nettoyage des chariots non effectués - Fréquence de nettoyage des chariots non déterminé	- Risque de contamination des pièces démontés de l'équipement nettoyés lors l'acheminement vers la salle de stockage	3	2	2	12
Plan d'échantillonnage (Réalisation et analyse des prélèvements et interprétation des résultats)	R18	- Opérateur chargé de l'échantillonnage non habilité	Main d'œuvre	- Prélèvement non réalisé à temps - Manière de prélèvement incorrecte - Non-respect des consignes de prélèvement - L'identification des prélèvements mal réalisée - Erreurs lors du transport des prélèvements - Erreurs de manipulation des prélèvements	- Résultats d'échantillonnage incorrects	4	2	2	16
	R19	- Technicien chargé de la réalisation des analyses non habilité	Main d'œuvre	- Méthode d'analyse non maîtrisées - Manipulation du matériel/équipement d'analyse non maîtrisée - Non-respect des consignes d'habillement - Erreurs dans l'analyse	- Contamination des prélèvements lors la manipulation - Résultats de l'analyse incorrects	4	2	2	16
	R20	- Les résultats de la méthode analytique non concluants	Méthode	- Méthode identification peu/non sensible - Méthode quantification peu/non spécifique	- Statut de nettoyage non concluent - Risque de contamination	4	2	2	16

				<ul style="list-style-type: none"> - Méthode détection peu/non précise - Cout onéreux des méthodes analytique plus appropriées - Méthode affectée par les interférences 					
	R21	- Interprétation incorrecte des résultats	Main d'œuvre	<ul style="list-style-type: none"> - Erreurs de prélèvement ou de manipulation des échantillons - Erreurs dans l'analyse - Manque d'expertise - Altération des échantillons 	<ul style="list-style-type: none"> - Statut de nettoyage non concluant - Risque de contamination 	4	1	3	12
Déterminer la durée de validité du nettoyage	R22	- Durée de validité du nettoyage mal déterminée	Méthode	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation inadéquate du temps sale - Evaluation inadéquate du temps propre - Absence de collaboration entre les départements - Conditions environnementales non adéquates - Evolution des exigences réglementaires plus strictes 	<ul style="list-style-type: none"> - Croissance microbienne favorisée - Nettoyage échoué non détecté 	3	1	3	9
	R23	- Les intervalles du nettoyage recommandés non respectés	Main d'œuvre	<ul style="list-style-type: none"> - Planification inadéquate - Nombre des opérateurs chargés du nettoyage insuffisant - Manque de sensibilisation des opérateurs chargés du nettoyage - La traçabilité concernant les intervalles du nettoyage non précise ou mal enregistrée - Manque de communication entre les départements 	<ul style="list-style-type: none"> - Nettoyage échoué non détecté 	4	1	1	4

Monitoring du nettoyage	R24	- Monitoring du nettoyage mal effectué	Main d'œuvre	- La fréquence et l'étendue du monitoring non déterminé - Examen des données historique de validation des nettoyages antérieures non adapté	- Amélioration continue du processus non adoptée	3	1	2	6
--------------------------------	-----	--	--------------	--	--	---	---	---	---

Source : Elaboré par nous même

Tableau 17: Hiérarchisation des défaillances de criticité moyenne et la mise en place des actions préventives et/ou correctives

Etapes du processus	N° R	Défaillances	5M	G	O	D	IPR	Actions préventives et/ou correctives	nG	nO	nD	nIPR
Validation des procédures	R4	- Procédures du nettoyage, d'échantillonnage et d'analyse du produit worst-case non explicite	Méthode	4	2	3	24	- Analyse détaillée de la procédure actuelle et identification des points qui nécessitent des améliorations ou des ajustements ; - Collecte de feedback de ceux qui utilisent la procédure au quotidien ; - Simplification et rationalisation des procédures ; - Suivi et évaluation de l'efficacité de la procédure améliorée ; - Clarification des étapes suivies par des illustrations.	4	2	1	8
Nettoyage manuel de l'équipement	R13	- Méthode de nettoyage manuel des pièces démontables de l'équipement non efficace	Méthode	3	2	3	18	- utilisation des brosses à usage pharmaceutique - utilisation d'un appareil à ultrason - Goupillon	3	1	3	9
Détermination des critères d'acceptation	R11	- Calcul des critères d'acceptation erroné	Méthode	4	2	2	16	- Critères d'acceptation calculés par deux techniciens différents et une vérification par responsable CQ	4	1	2	8

Nettoyage manuel de l'équipement	R14	- Opérateur chargé du nettoyage non habilité	Main d'œuvre	4	2	2	16	- Amélioration continue du programme de la formation ; - Instaurer d'autres types de formation : formation pratique sur le terrain, formation autonome ;	4	1	2	8
	R15	- Erreur intentionnelle ou par oubli lors l'exécution du nettoyage	Main d'œuvre	4	2	2	16		- Utiliser les supports audiovisuels pour un meilleur apprentissage.	4	1	2
Plan d'échantillonnage (Réalisation et analyse des prélèvements et interprétation des résultats)	R18	- Opérateur chargé de l'échantillonnage non habilité	Main d'œuvre	4	2	2	16	- Confirmation des résultats par une autre méthode analytique.	4	1	2	8
	R19	- Technicien chargé de la réalisation des analyses non habilité	Main d'œuvre	4	2	2	16		4	1	2	8
	R20	- Les résultats de la méthode analytique non concluants	Méthode	4	2	2	16	- Fréquence de l'inspection visuelle : pendant et après le nettoyage ; - 1 ère inspection visuelle faite par un autre opérateur chargé de nettoyage ; - 2 ^{ème} inspection visuelle faite par superviseur production ; - 3 ^{ème} inspection visuelle faite par superviseur assurance qualité.	4	1	2	8
Nettoyage manuel de l'équipement	R16	- Inspection visuelle du nettoyage insuffisante	Méthode	3	2	2	12	- Etablir un protocole de nettoyage dédiés aux chariots d'acheminement ; - Définir durée de validité de nettoyage et de stockage pour les chariots d'acheminement.	3	1	2	6
	R17	- chariot d'acheminement des pièces démontés de l'équipement contaminé	Matériel	3	2	2	12	- Interprétation faite par deux Analystes séparément, les résultats seront vérifiés par chef de service QC	4	1	2	8
Plan d'échantillonnage	R21	- Interprétation incorrecte des résultats	Main d'œuvre	4	1	3	12					

Source : Elaboré par nous même

2.2.Répartition des modes de défaillance en fonction des étapes du processus

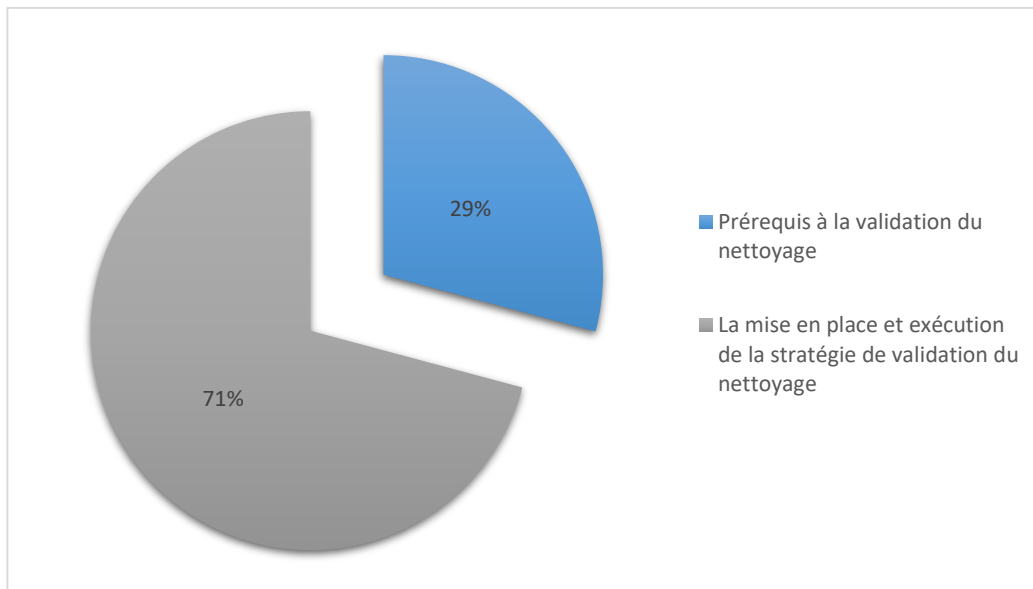
Afin d'obtenir une représentation visuelle claire de la répartition des modes de défaillance identifiés selon les étapes du processus, nous procédons à une réorganisation des données recueillies dans le tableau 18 :

Tableau 18 : Nombre de modes de défaillances relevés par étape de processus

Etape de processus		Nombre de mode de défaillance
Prérequis à la validation du nettoyage	Qualification (personnel, équipement et matériel)	3
	Validation des procédures	1
	Choix du détergeant	2
	Système HAVC	1
La mise en place et exécution de la stratégie de validation du nettoyage	choix du produit worst-case	3
	Détermination des critères d'acceptation	1
	Identification des points critiques de l'équipement	1
	Nettoyage manuel de l'équipement	5
	Plan d'échantillonnage (réalisation et analyse des prélèvements -interprétation des résultats)	4
	Déterminer la durée de validité du nettoyage	2
	Monitoring du nettoyage	1
Totale		24

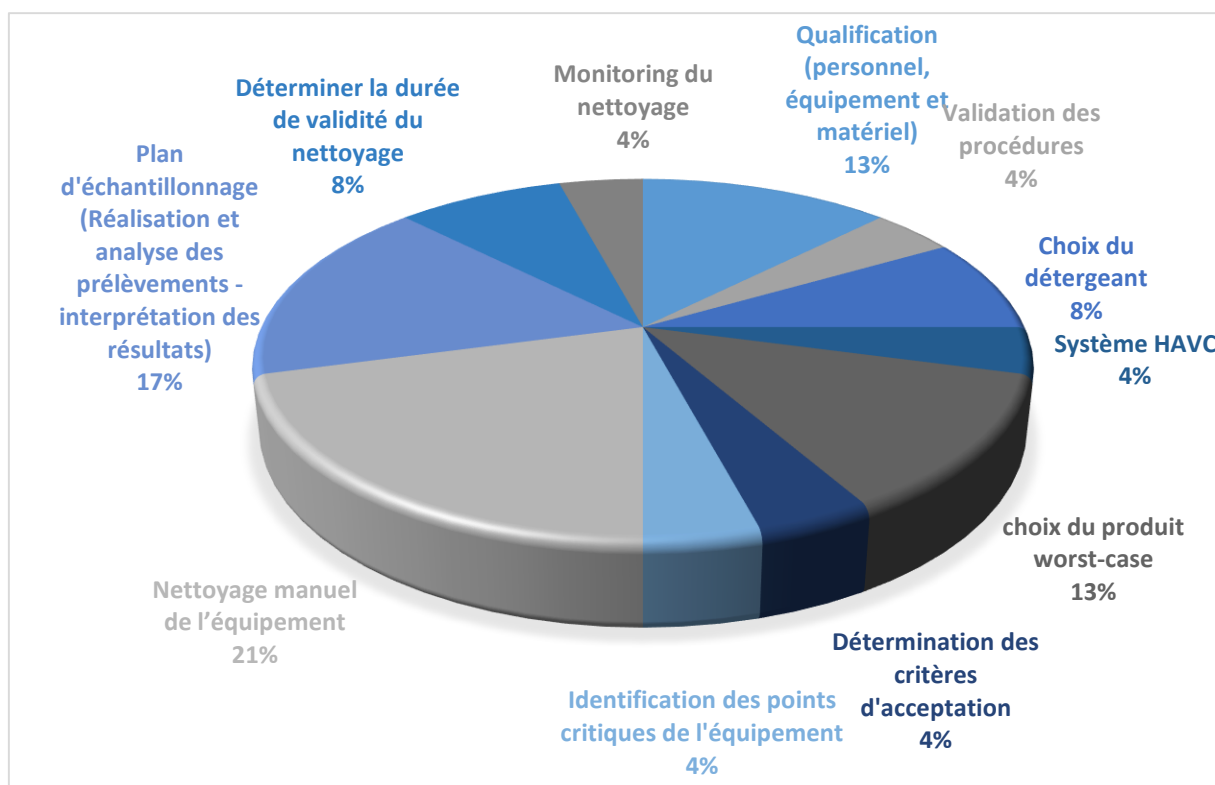
Source : Elaboré par nous même

Figure 9 : Répartition des modes de défaillance en fonction des prérequis et la mise en place et exécution de la stratégie de validation du nettoyage



Source : Elaboré par nous même

Figure 10 : Répartition des modes de défaillance en fonction des étapes du processus de nettoyage de l'équipement



Source : Elaboré par nous même

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

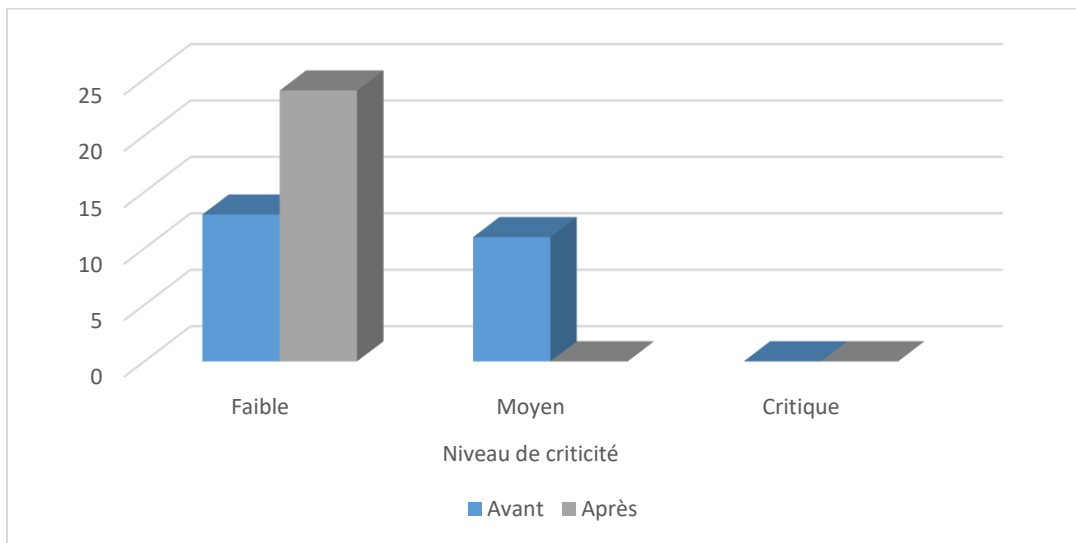
Le tableau 19 présente la répartition des modes de défaillances en fonction de leur niveau de criticité, avant et après la mise en œuvre des actions correctives proposées :

Tableau 19 : Répartition des modes de défaillances en fonction du niveau de criticité

Nombre de mode de défaillance relevés	Niveau de criticité		
	Faible	Moyen	Critique
Avant	13	11	0
Après	24	0	0

Source : Elaboré par nous même

Figure 11 : Répartition des modes de défaillance en fonction du niveau de criticité



Source : Elaboré par nous même

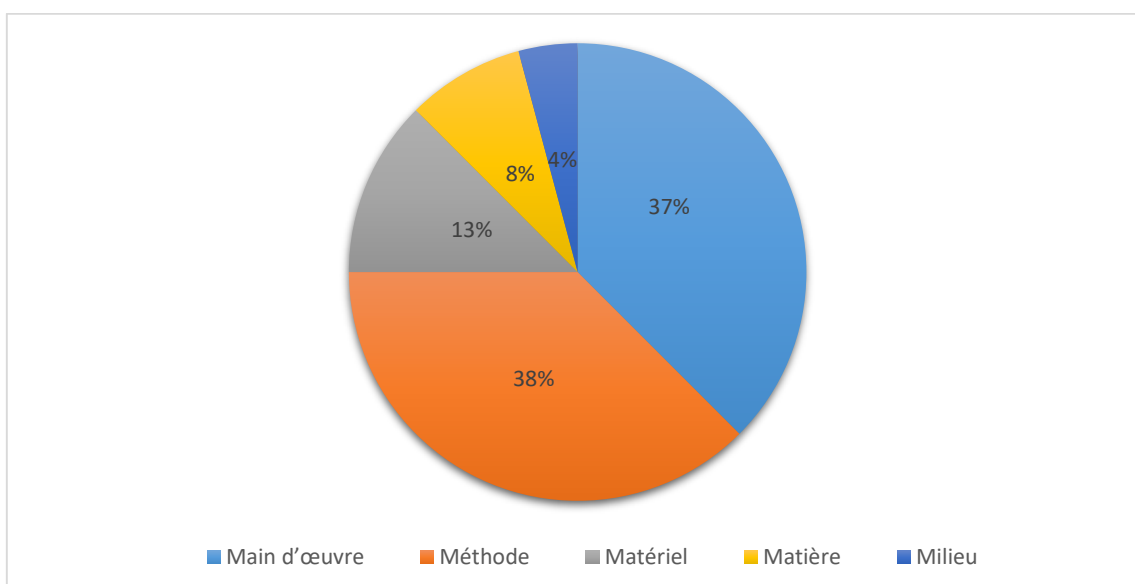
2.4. Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M

Tableau 20 : Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M

5M	Main d'œuvre	Matériel	Méthode	Matière	Milieu
Modes de défaillances	9	3	9	2	1

Source : Elaboré par nous même

Figure 12 : Répartition des modes de défaillance en fonction des 5M



Source : Elaboré par nous même

3. Discussion

L'industrie pharmaceutique est un secteur à haut risque, notamment en termes de contamination croisée qui peut affecter la qualité des médicaments (Benhaddi, 2021).

La maîtrise de la validation du nettoyage est d'une importance cruciale visant à assurer l'efficacité et la sécurité des médicaments (Lacosse, 2021). Cependant, sa mise en pratique peut s'avérer complexe et nécessite une attention particulière (Singh, Tamta, & Mukopadayay, 2022).

3.1.Déroulement de l'étude : un état des lieux

La présente étude s'intègre dans une optique de gestion des risques, liés au processus de validation du nettoyage d'un équipement de conditionnement primaire au sein de l'industrie pharmaceutique El Kendi. Elle s'appuie sur l'un des outils indispensables de la gestion des risques, à savoir l'AMDEC.

Dans le cadre de notre étude, nous avons réalisé une consultation documentaire approfondie, nous avons effectué des observations directes sur le terrain, en assistant au nettoyage manuel de l'équipement et en observant les pratiques des opérateurs et des responsables. Des entretiens semi-directifs ont également été menés individuellement avec neuf responsables de différents départements impliqués dans la validation du nettoyage.

L'ensemble de ces méthodes de collecte de données nous a permis d'obtenir une base solide pour le bon déroulement des réunions de l'équipe AMDEC.

Les modes de défaillance qui peuvent survenir tout au long du processus ont été identifiés, puis évalués en termes de criticité, en utilisant des critères de cotation spécifiques à l'organisme d'accueil. À partir de cette évaluation, des actions correctives et préventives ont été proposées, pour réduire les risques potentiels. Après l'application de ces actions, une nouvelle évaluation de la criticité des modes de défaillance a été effectuée.

Au cours de notre recherche, nous avons constaté que l'analyse fonctionnelle revêt une importance cruciale. Cette étape nous a permis d'acquérir une compréhension approfondie du fonctionnement du processus étudié, ce qui constitue une base solide pour l'identification globale des modes de défaillance potentiels, comme le souligne l'étude de Benhaddi (2021).

De plus, nous avons confirmé qu'il est essentiel de délimiter clairement le champ de l'étude afin de focaliser nos efforts sur les aspects les plus pertinents et les plus critiques. Par ailleurs, nous avons identifié que la gestion efficace du temps joue un rôle essentiel dans le bon déroulement de l'étude et dans la maîtrise des risques, comme l'a souligné l'étude réalisée par Benhaddi (2021).

Il convient de noter que l'AMDEC présente certaines limites, notamment son caractère subjectif et non exhaustif, comme indique les conclusions des études menées par Abbassi, Brahim & Ouahchi (2023), Benhaddi (2021) et Kuevidjin (2017). Il est envisageable que d'autres modes de défaillance existent, mais n'ont pas été identifiés par l'équipe de travail lors de l'analyse, comme l'a également constaté Kuevidjin (2017) dans son étude.

De plus, Franklin, Shebl et Barber (2012) soulignent que l'AMDEC nécessite un investissement initial important en termes de temps et de ressources, dépend fortement de la contribution et de l'expérience du groupe de travail impliqué, et présente un compromis entre l'exhaustivité de l'analyse et sa praticité.

3.2.Répartition des modes de défaillances relevés

Au cours de notre analyse de risque, nous avons identifié 24 modes de défaillances associés au processus de validation du nettoyage. Cependant, nous avons constaté que ces modes de défaillances ne sont pas uniformément répartis le long du processus. Certaines étapes se sont révélées plus risquées que d'autres. Ces constatations sont cohérentes avec les résultats de la littérature, tels que ceux rapportés par Abbassi, Brahim, & Ouahchi (2023), Benhaddi (2021), Belghomari & Belgherras (2018), Bennai & Boukhalifa (2017) et Kuevidjin (2017).

En particulier, nous avons identifié que l'étape du nettoyage manuel de l'équipement présente un niveau de risque significatif, représente à elle seule 21 % des modes de défaillances recensés. Cela indique clairement que le nettoyage manuel est une étape majeure et potentiellement risquée du processus de validation.

Ensuite, l'étape d'échantillonnage a été identifiée comme la deuxième étape la plus risquée, avec 17 % des modes de défaillances relevés, comme l'a démontré l'étude Bennai & Boukhalifa (2017). Les résultats de l'échantillonnage jouent un rôle crucial dans la décision de validation, soulignant ainsi l'importance de cette étape dans le processus global.

En revanche, les étapes de qualification et du worst-case ont présenté un pourcentage de 13 % des modes de défaillances relevés, indiquant qu'elles comportent également un niveau de risque non négligeable.

Les autres étapes du processus de validation du nettoyage ont montré un pourcentage de modes de défaillances compris entre 4% et 8 %. Cela suggère que ces étapes sont mieux maîtrisées et présentent un niveau de risque relativement plus faible.

3.3.Criticité des modes de défaillances relevés

L'analyse de criticité a été effectuée en utilisant les grilles de cotation de gravité, d'occurrence et de détection fournies par le département qualité du site. Ces grilles de cotation ont déjà été utilisées dans d'autres analyses de risques AMDEC portant sur différents processus au sein du site pharmaceutique El Kendi.

Parmi les 24 modes de défaillance identifiés, 11 ont été classés comme étant de criticité moyenne. Par conséquent, des actions doivent être planifiées pour prévenir et/ou corriger ces défaillances. Les autres modes de défaillance identifiés étaient jugés de faible criticité, ne nécessitant donc aucune action particulière, car le risque associé était considéré comme acceptable.

Il convient de noter qu'aucune défaillance critique n'a été relevée au cours de cette analyse, ce qui signifie qu'aucune action immédiate n'est nécessaire pour les corriger. Cependant, il est important de surveiller ces modes de défaillance pour s'assurer qu'ils ne deviennent pas critiques à l'avenir, comme le soulignent les résultats de l'étude menée par Abbassi, Brahim & Ouahchi (2023).

3.4.La répartition des modes de défaillances en fonction des 5M

Lors de notre analyse de risques, nous avons fait le choix de combiner la méthode AMDEC avec la méthode des 5M, conformément aux études menées par Abbassi, Brahim & Ouahchi (2023), Benhaddi (2021) et Kuevidjin (2017), afin de mieux caractériser les modes de défaillances en fonction de leurs causes probables. Nos résultats ont mis en évidence que les modes de défaillances liés à la main d'œuvre et à la méthode étaient les plus prépondérants, ce qui rejoint également les conclusions de l'étude de Kuevidjin (2017) et Bennai & Boukhalifa (2017).

Ces observations peuvent s'expliquer par la complexité de la maîtrise du facteur humain au sein du processus, notamment en ce qui concerne le degré d'implication de chaque individu dans l'exécution de ses tâches, tel que souligné dans les recherches de Benhaddi (2021), Bennai et Boukhalfa (2017) et Kuevidjin (2017).

C'est pourquoi, la littérature souligne l'importance de la formation continue du personnel. Ces résultats mettent également en évidence l'importance de la méthode employée dans un processus, comme l'a démontré l'étude de Kuevidjin (2017).

Pour garantir une maîtrise optimale, il est crucial que les méthodes utilisées, tels que les procédures, les protocoles et les instructions, soient soigneusement conçus, précis et compréhensibles pour tous les intervenants, comme le soulignent Kuevidjin (2017) et Bennai & Boukhalfa (2017).

D'autre part, les causes associées à la matière, au matériel et à l'environnement semblent avoir moins d'impact dans les modes de défaillance identifiés. Cette observation nous amène à conclure que ces trois facteurs ont moins d'influence sur le processus de nettoyage de l'équipement, comme indique les conclusions de l'étude de Benhaddi (2021), Bennai & Boukhalfa (2017) et Kuevidjin (2017).

3.5.Actions correctives et préventives proposées

Sur la base des différentes étapes du processus de validation du nettoyage, nous avons proposé de solutions pour un total de 11 modes de défaillances identifiés. Ces solutions ont été principalement recherchées pour les modes de défaillances de criticité moyenne, tandis que ceux de criticité faible ont été considérés comme présentant un niveau de risque acceptable. Parmi les mesures préconisées, l'accent a été mis sur la formation du personnel, ce qui est également en accord avec les études menées par Abbassi, Brahim, & Ouahchi (2023), Benhaddi (2021), Kuevidjin (2017) et Bennai & Boukhalfa (2017).

En mettant l'accent sur une formation continue et une supervision régulière, il est possible de renforcer les compétences et les connaissances du personnel, ce qui contribue à améliorer la qualité et l'efficacité du processus de validation du nettoyage tout en minimisant les risques de défaillance liés à la main d'œuvre.

En ce qui concerne les modes de défaillances liés à la méthode, nous avons suggéré des améliorations des procédures, telles que la clarification des étapes à travers l'utilisation

d'illustrations, ainsi que le suivi et l'évaluation de l'efficacité de la procédure améliorée à travers les feedbacks de ceux qui l'utilisent au quotidien.

Il convient de noter que notre étude n'a pas examiné en profondeur la faisabilité et la réalité des actions proposées, notamment en termes de coût, de délai et de ressources nécessaires, ce qui est également observé dans les études menées par Benhaddi (2021), Kuevidjin (2017) et Bennai & Boukhalifa (2017).

Nous recommandons donc une analyse approfondie de ces aspects au sein de l'entreprise El Kendi, afin d'évaluer l'intérêt réel de ces actions avant leur mise en œuvre.

Selon nos résultats, la criticité de tous les modes de défaillances identifiés dans le processus devrait diminuer si les actions proposées sont mises en place. Toutefois, il est important de souligner que cette valeur de criticité escomptée ne pourra être vérifiée qu'à travers une pratique régulière et un suivi attentif de l'efficacité des mesures mises en œuvre.

CONCLUSION

1. Synthèse des résultats

L'analyse fonctionnelle occupe une place centrale dans notre recherche, car elle permet d'acquérir une compréhension approfondie du fonctionnement du processus étudié. Cette étape est essentielle pour délimiter clairement le champ de l'étude, en identifiant les aspects les plus pertinents et critiques sur lesquels concentrer nos efforts.

Sur les 24 modes de défaillance identifiés, 11 nécessitent des actions pour prévenir ou corriger les défaillances de criticité moyenne, tandis que les autres modes de défaillance étaient jugés acceptables et ne nécessitaient pas d'actions spécifiques. Aucune défaillance critique n'a été relevée, mais une surveillance continue est recommandée.

Les modes de défaillance ne sont pas uniformément répartis le long du processus de validation du nettoyage, certaines étapes se révèlent plus risquées que d'autres.

Notamment, l'étape du nettoyage manuel de l'équipement ainsi que celle de l'échantillonnage, ce qui reflète leur importance.

Les modes de défaillance de criticité moyenne nécessitent une planification d'actions appropriées, tandis que les modes de défaillance de faible criticité sont considérés comme acceptables et ne nécessitent aucune action.

D'autres parts, nos résultats démontrent que les modes de défaillances liés à la main d'œuvre et à la méthode sont les plus prépondérants. Ils soulignent l'importance de la formation continue des opérateurs et de l'élaboration d'une méthodologie bien réfléchie. Cependant, les facteurs liés à la matière, au matériel et au milieu semblent avoir moins d'impact sur les défaillances identifiées. Ces conclusions fournissent des informations précieuses pour l'amélioration et la réduction des risques liés au processus étudié.

2. Réponses aux objectifs de la recherche

L'objectif principal de notre recherche étant de déterminer la contribution de l'AMDEC à la gestion des risques liée à la validation du nettoyage d'un équipement en industrie pharmaceutique, est réalisé, à savoir :

- Une revue exhaustive de la littérature existante a été effectuée afin de recueillir et d'analyser les travaux antérieurs liés au management des risques.

- Les connaissances ont été approfondies concernant la validation du nettoyage des équipements en industrie pharmaceutique, en examinant les méthodes et les critères utilisés pour évaluer l'efficacité du nettoyage, ainsi que les meilleures pratiques recommandées.
- Un état des lieux a été établi sur l'application du management des risques en industrie pharmaceutique, en mettant en lumière l'utilisation de l'AMDEC pour identifier, évaluer et gérer les risques liés à la validation du nettoyage des équipements.
- L'efficacité de l'AMDEC en tant qu'outil de gestion des risques dans le contexte spécifique de la validation du nettoyage d'un équipement en industrie pharmaceutique a été évaluée.
- Une analyse détaillée des risques associés au processus de validation du nettoyage de l'équipement, notamment ceux liés à la contamination au sein de El Kendi Industrie, a été réalisée.
- Des mesures préventives et correctives ont été mises en place pour contribuer à l'amélioration du processus de validation du nettoyage de l'équipement au sein de El Kendi Industrie.

3. Limites de la recherche et perspective d'avenir

Notre étude comporte néanmoins quelques limites qu'il est important de souligner.

Tout d'abord, il convient de noter que notre recherche est sujette à une certaine subjectivité et ne prétend pas être exhaustive. Par ailleurs, les résultats de la recherche sont fortement dépendants de la contribution et de l'expérience du groupe de travail impliqué. Si les membres de l'équipe étaient différents, cela pourrait potentiellement influencer les résultats obtenus et conduire à des conclusions différentes.

Enfin, la mise en œuvre de notre étude requiert un investissement initial considérable en termes de temps et de ressources, la réalisation de cette étude a demandé une grande disponibilité et une charge de travail importante pour collecter les informations nécessaires.

Des recommandations pour des recherches futures incluent la réalisation d'études sur la gestion des risques liés aux agents de nettoyage. Il serait également bénéfique d'établir des limites d'acceptation pour ces agents, ce qui permettrait de définir des critères clairs pour évaluer leur efficacité et leur sécurité lorsqu'ils sont utilisés dans le processus de nettoyage. Ces recherches pourraient contribuer à améliorer les pratiques de gestion des risques et à garantir des normes élevées de propreté et de sécurité dans l'industrie pharmaceutique.

BIBLIOGRAPHIE

- Abbassi, A., Brahim, A. B., & Ouahchi, Z. (2023). Failure mode and effect analysis applied to improve the medication management process in a pharmacy of a teaching hospital and a proposal for a simplified rating system. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 30(e1), e55-e60. doi:10.1136/ejhpharm-2021-003013
- Aboshady, A. M., Elbarkouky, M. M., & Marzouk, M. M. (2013). A fuzzy risk management framework for the Egyptian real estate development projects. *In AEI 2013: Building Solutions for Architectural Engineering*, (pp. 344-353).
- Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC). (2016). Guidance on Aspects of Cleaning Validation of in Active Pharmaceutical Ingredient Plants.
- Anleitner, M. A. (2010). The power of deduction: Failure modes and effects analysis for design. *Quality Press*.
- Arabsheybani, A., Paydar, M. M., & Safaei, A. S. (2018). An integrated fuzzy MOORA method and FMEA technique for sustainable supplier selection considering quantity discounts and supplier's risk. *Journal of cleaner production*, 190, 577-591.
- Army, U. S. (2006). Failure modes, effects and criticality analysis (fmeca) for command, control, communications, computer, intelligence, surveillance, and reconnaissance (C4ISR) facilities. *Department of the Army, Technical Manual No. TM, 5-698*.
- Atia, M. A., Amuno, R. M., Kalsoom, U., Ollerton, S., Rhoden, A., Haddad, P. R., & Breadmore, M. C. (2023). Portable capillary electrophoresis coupled with swab-based extraction device for cleaning validation in pharmaceutical facilities. *Journal of Chromatography A*, 1688, 463666.
- Bailly, J. (2004). Stratégie de validation nettoyage en industrie chimique et pharmaceutique (Doctoral dissertation). Université Claude Bernard - Lyon I Faculté de pharmacie, France.
- Baricault, A. (2015). Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique: cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage. Sciences pharmaceutiques. Université de Bordeaux 2, France.

- Belghomari, N., & Belgherras, M. E. (2018). La gestion des risques lors du conditionnement des poudres en sachets (Doctoral dissertation). Université Abou Bekr Belkaïd - Faculté de médecine Dr. B. Benzerdjeb, Tlemcen.
- Benachour, H. (2020). *Validation des procédés de nettoyage des équipements de production de forme injectable dans l'industrie pharmaceutique GEO-PHARM laboratoires (Mémoire pour l'obtention d'un Diplôme d'Études Médicales Spéciales (DEMS) en Chimie Analytique)*. Université Oran 1 Ahmed Ben Bella - Faculté de Médecine, Département de Pharmacie, Oran.
- Benhaddi, F. Z. (2021). La gestion des risques qualité au niveau des systèmes de production et de distribution des eaux à usage pharmaceutique, cas de l'eau purifiée (Doctoral dissertation). Université Mohammed V, Rabat. Université Mohammed V - Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat.
- Bennai, N., & Boukhalfa, M. (2017). Méthodes d'analyse de risque en industrie pharmaceutique : Cas des méthodes appliquées en contrôle qualité. Application à la validation de nettoyage d'un équipement (Doctoral dissertation). Université Mouloud Mammeri - Faculté de Médecine, Département de Pharmacie, Tizi Ouzou.
- Bielecki, M., & Galińska, B. (2017). Total logistics management concept and principles in manufacturing enterprise. *Business Logistics in Modern Management*.
- Borman, P., & Elder, D. (2017). Q2 (R1) validation of analytical procedures: text and methodology. *ICH quality guidelines: an implementation guide*, 127-166.
- Boulé, M., Lachapelle, S., Collin-Lévesque, L., Demers, É., Nguyen, C., Fournier-Tondreau, M., & Bussièrès, J. F. (2018). Failure mode, effect, and criticality analysis of the parenteral nutrition process in a mother–child hospital: the AMELIORE study. *Nutrition in Clinical Practice*, 33(5), 656-666.
- Bowles, J. B., & Peláez, C. E. (1995). Fuzzy logic prioritization of failures in a system failure mode, effects and criticality analysis. *Reliability engineering & system safety*, 50(2), 203-213.
- Callahan, C., & Soileau, J. (2017). Does enterprise risk management enhance operating performance? *Advances in accounting*, 37, 122-139.

- Carpitella, S., Certa, A. I., & La Fata, C. M. (2018). A combined multi-criteria approach to support FMECA analyses: A real-world case. *Reliability Engineering & System Safety*, *169*, 394-402.
- Cedergren, A., Hassel, H., & Tehler, H. (2022). Tracking the implementation of a risk management process in a public sector organisation—A longitudinal study. *International Journal of Disaster Risk Reduction*, *81*, 103257.
- Chang, K. H., Chang, Y. C., & Lee, Y. T. (2014). Integrating TOPSIS and DEMATEL methods to rank the risk of failure of FMEA. *International Journal of Information Technology & Decision Making*, *13*(06), 1229-1257.
- Chatreya, P., & Jhade, D. (2018). Implementation of Cleaning Validation Program in Formulation Manufacturing Plant. *Journal of Harmonized Research in Pharmacy*, *7*(1), 19-24.
- Du, Z. J., Chen, Z. X., & Yu, S. M. (2021). Improved failure mode and effect analysis: Implementing risk assessment and conflict risk mitigation with probabilistic linguistic information. *Mathematics*, *9*(11), 1266.
- Dufour, N., Bernard, F., & Schick, P. (2019). *Piloter la gestion des risques et le contrôle interne*. Maxima.
- El khattabi, M., Sabri, M., & Zahid, A. (2023). La gestion des risques des banques participatives marocaines. *International Journal of Accounting, Finance, Auditing, Management and Economics*, *4*(1-2), 460-480.
- European Medicines Agency (EMA). (2014). Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities.
- Florio, C., & Leoni, G. (2017). Enterprise risk management and firm performance: The Italian case. *The British Accounting Review*, *49*(1), 56-74.
- Fourman, G. L., & Mullen, M. V. (1993). Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations. *Pharmaceutical Technology*, *17*(4), 54-54.

- Fragassa, C., & Ippoliti, M. (2016). Failure Mode Effects and Criticality Analysis (FMECA) as a quality tool to plan improvements in Ultrasonic Mould Cleaning Systems. *International Journal for Quality Research*, 7(4), 847.
- Franklin, B. D., Shebl, N. A., & Barber, N. (2012). Failure mode and effects analysis: too little for too much? *BMJ quality & safety*, 21(7), 607-611.
- Guerfala, L., Ksontini, S., Brahim, A. B., Jamai, R., & Abbassi, A. (2021). Analyse des risques appliquée au processus de préparation des poches de nutrition parentérale dans un centre hospitalier universitaire de néonatalogie. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 56(2), 137-145.
- Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)*. (2022). Consulté le 05 15, 2023, sur <https://www.miph.gov.dz/fr/wp-content/uploads/2022/09/Guide-des-BPF2022.pdf>
- Hassel, H. (2012). Risk and vulnerability analysis in practice: evaluation of analyses conducted in Swedish municipalities. *Natural Hazards*, 63, 605-628.
- Huang, J., You, J. X., Liu, H. C., & Song, M. S. (2020). Failure mode and effect analysis improvement: A systematic literature review and future research agenda. *Reliability Engineering & System Safety*, 199, 106885.
- Huo, X., Xue, H., & Jiao, L. (2023). Risk management of retrofit project in old residential areas under green development. *Energy and Buildings*, 279, 112708.
- ICH. (2023). *Guideline Step ICH Q9(R1) Guideline Step4 2023_0126_0 fr*. Récupéré sur https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/ICH_Q9_R1_Guideline_Step4_2023_0126_0_fr.pdf
- Islam, M. S., Nepal, M. P., Skitmore, M., & Kabir, G. (2019). A knowledge-based expert system to assess power plant project cost overrun risks. *Expert Systems with Applications*, 136, 12-32.
- Jahangoshai Rezaee, M., Yousefi, S., Eshkevari, M., Valipour, M., & Saberi, M. (2020). Risk analysis of health, safety and environment in chemical industry integrating linguistic FMEA, fuzzy inference system and fuzzy DEA. *Stochastic environmental research and risk assessment*, 34, 201-218.

- Jena, B. R., Swain, S., Pradhan, D. P., & Ghose, D. (2020). Cleaning validation in analytical development: Current challenges and future prospectives. *Int J Pharm Chem Anal*, 7(3), 113-118.
- Joly-Mischlich, T., Maltais, S., Tétu, A., Delorme, M. N., Boilard, B., & Pavic, M. (2023). Application de l'analyse du mode d'échec et des effets (FMEA) pour identifier les vulnérabilités et les possibilités d'amélioration avant de mettre en œuvre un système informatisé de saisie des ordonnances d'ordonnance (CPOE) dans une clinique d'oncologie. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 29(1), 88-95.
- Jonek-Kowalska, I. (2019). Efficiency of Enterprise Risk Management (ERM) systems. Comparative analysis in the fuel sector and energy sector on the basis of Central-European companies listed on the Warsaw Stock Exchange. *Resources policy*, 62, 405-415.
- Katz, P., & Campbell, C. (2012). Process Validation Guidance: Process Validation Revisited. *Journal of GXP Compliance*, 16(4).
- Ketele, J.-M., & Roegiers, X. (2015). *Méthodologie de la recherche en sciences de gestion*. De Boeck Supérieur.
- Kuevidjin, K. A. (2017). Analyse des risques qualité en industrie pharmaceutique: application à la validation du nettoyage d'un équipement (Doctoral dissertation). Université Mohammed V - Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat.
- Lacosse, M. (2021). Validation et optimisation du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique dans un flux de production dédié (Doctoral dissertation). U.F.R. des sciences pharmaceutiques - Université de Bordeaux 2, France.
- Landy, G. (2007). *AMDEC: Guide pratique*. Afnor.
- Ledoux, C. (2014). Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols (Doctoral dissertation). UFR de médecine et de pharmacie - Université de Rouen, France.
- Li, X., He, M., & Wang, H. (2017). Application of failure mode and effect analysis in managing catheter-related blood stream infection in intensive care unit. *Medicine*, 96(51).

- Lin, L., Nilsson, A., Sjölin, J., Abrahamsson, M., & Tehler, H. (2015). On the perceived usefulness of risk descriptions for decision-making in disaster risk management. *Reliability Engineering & System Safety*, 142, 48-55.
- Liu, H. C., You, J. X., Chen, S., & Chen, Y. Z. (2016). An integrated failure mode and effect analysis approach for accurate risk assessment under uncertainty. *Iie Transactions*, 48(11), 1027-1042.
- Lodhi, B., Padamwar, P., & Patel, A. (2020). Cleaning validation for the pharmaceuticals, biopharmaceuticals, cosmetic and nutraceuticals industries. *Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological sciences*, 1(1), 27-38.
- Mamou, M. (2018). Stratégies de validation de nettoyage en industrie pharmaceutique : Nouvelles approches et applications aux équipements de fabrication dans un site multi-produits (Mémoire pour l'obtention d'un Diplôme d'Études Médicales Spéciales (DEMS) en Chimie Analytique). Université Mouloud Mammeri - Faculté de Médecine, Département de Pharmacie, Tizi Ouzou.
- Mancini, M., Mariani, C., & Manfredi, C. M. (2023). Nuclear decommissioning risk management adopting a comprehensive artificial intelligence framework: An applied case in an Italian site. *Progress in Nuclear Energy*, 158, 104589.
- Micheletta, F., Ferrara, M., Bertozzi, G., Volonnino, G., Nasso, M., & La Russa, R. (2022). Proactive Risk Assessment through Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) for Perioperative Management Model of Oral Anticoagulant Therapy: A Pilot Project. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(24), 16430.
- Murthy, D. N., & Chitra, K. (2013). A review article on cleaning validation. *International journal of pharmaceutical sciences and research*, 4(9), 3317.
- NASA, N. (1966). Procedure for failure mode, effects and criticality analysis (FMECA), RM 63TMP-22. NASA, Tech. Rep.
- Paillé, P., & Mucchielli, A. (2012). *L'analyse qualitative en sciences humaines et sociales (3ème éd.)*. Armand Colin.
- Parenteral Drug Association (PDA). (2012). Points to Consider for Cleaning Validation.
- PMI. (2021). *A guide to the project management body of knowledge (éd. 6th)*. Newtown Square.

- Prabu, S. L., & Suriyaprakash, T. N. (2010). Cleaning validation and its importance in pharmaceutical industry. *Pharma times*, 42(7), 21-25.
- Qin, J., Xi, Y., & Pedrycz, W. (2020). Failure mode and effects analysis (FMEA) for risk assessment based on interval type-2 fuzzy evidential reasoning method. *Applied Soft Computing*, 89, 106134.
- Singh, K., Tamta, B., & Mukopadayay, S. (2022). Cleaning validation process in pharmaceutical industry: A review. *International Journal of Health Sciences*, 6(S2), 13557–13573. doi:<https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS2.8543>
- Sorrentino, P. (2016). Use of failure mode and effects analysis to improve emergency department handoff processes. *Clinical Nurse Specialist*, 30(1), 28-37.
- Stamatis, D. H. (2003). Failure mode and effect analysis: FMEA from theory to execution. *Quality Press*.
- Sumukha Krishna, P., Gangadharappa, H. V., Nagendra, S., & Hemanth Kumar, S. (2020). An Overview of Risk Management and Risk-based Cleaning Validation. *International journal of research in pharmaceutical sciences*, 11(4), 5407-5414.
- Tiao, C. H., Tsai, L. C., Chen, L. C., Liao, Y. M., & Sun, L. C. (2021). Healthcare Failure Mode and Effect Analysis (HFMEA) as an Effective Mechanism in Preventing Infection Caused by Accompanying Caregivers During COVID-19—Experience of a City Medical Center in Taiwan. *Quality Management in Healthcare*, 30(1), 61-68.
- Validation of Cleaning Processes (7/93). (2014). Guide to inspections validation of cleaning processes.
- Walsh, A. (2011). Cleaning validation for the 21st century: acceptance limits for active pharmaceutical ingredients (APIs): Part I. *Pharmaceutical Engineering*, 31(4), 74-83.
- Walsh, A. (2011). Cleaning validation for the 21st century: acceptance limits for active pharmaceutical ingredients (APIs): Part II. *Pharmaceutical Engineering*, 31, 44-49.
- Walsh, A., Mohammad Ovais, M. P., Altmann, T. G., & Sargent, E. V. (2013). Cleaning validation for the 21st century: acceptance limits for cleaning agents. *Pharmaceutical Engineering*. *Pharmaceutical Engineering*, 33(6), 1-11.

- Wang, Q., Jia, G., Jia, Y., & Song, W. (2021). A new approach for risk assessment of failure modes considering risk interaction and propagation effects. *Reliability Engineering & System Safety*, *216*, 108044.
- Wang, W., Liu, X., Qin, Y., & Fu, Y. (2018). A risk evaluation and prioritization method for FMEA with prospect theory and Choquet integral. *Safety science*, *110*, 152-163.
- Wu, J., Chen, J., Liu, W., Liu, Y., Liang, C., & Cao, M. (2022). A calibrated individual semantic based failure mode and effect analysis and its application in industrial internet platform. *Mathematics*, *10*(14), 2492.
- Xia, M. (2023). Medical Risk Management of Anesthesia for Oral and Maxillofacial Surgery. *In Anesthesia for Oral and Maxillofacial Surgery*, 49-52.
- Yakhlef, I., Ouadghiri, S., Atouf, O., & Essakalli, M. (2021). Analyse des risques appliquée au processus pré-analytique d'un laboratoire d'histocompatibilité. *Revue Francophone des Laboratoires*, *2021*(531), 74-79.
- Yeotikar, S. (2021). *Cleaning Validation: The Definitive Guide in 2022*. Consulté le Avril 29, 2023, sur PharmaGXP: <https://pharmagxp.com/quality-management/cleaning-validation/>
- Zhong, X., Xu, X., & Yin, X. (2021). A multi-stage hybrid consensus reaching model for multi-attribute large group decision-making: Integrating cardinal consensus and ordinal consensus. *Computers & Industrial Engineering*, *158*, 107443.

ANNEXES

Annexe 1 - Guide d'entretien

Bonjour Monsieur/Madame, permettez-moi de vous remercier d'avoir bien voulu m'accorder du temps pour cet entretien afin de discuter mon mémoire de fin d'études qui porte sur l'application du Management des risques dans la validation du processus de nettoyage. Avant d'entamer notre discussion, je me présente : je suis TIBOURTINE Lidia Lilia, je suis étudiante en deuxième année master en Entrepreneuriat et Management de Projets à l'Ecole Nationale Supérieure de Management (ENSM, Koléa).

Je me permets d'ajouter que les informations recueillies seront anonymes, confidentielles et ne seront utilisées que pour des fins purement scientifiques.

Types de questions	Questions
Questions introductives	<ul style="list-style-type: none">- Quel poste occupez-vous actuellement ?- Pourriez-vous me donner un aperçu sur votre expérience professionnelle ?- Quelles sont vos responsabilités quotidiennes ?
Questions principales	<ul style="list-style-type: none">- Pourriez-vous citer les étapes du processus de nettoyage de la remplisseuse tube qui touchent votre champ d'activité ?- Pourriez-vous décrire les activités de chaque étape du processus de nettoyage de la remplisseuse tube qui touchent votre champ d'activité ?- Quels fonctions, paramètres critiques identifiés dans chaque étape du processus de nettoyage de la remplisseuse tube ?- Quelles sont les ressources déployées à chaque étape du nettoyage de la remplisseuse tube ?- Quels sont les problèmes qui peuvent survenir dans chaque étape du processus de nettoyage de la remplisseuse tube ?
Questions complémentaires	<p>Pour chaque problème identifié :</p> <ul style="list-style-type: none">- Quelles sont les raisons pour qu'il soient considérés comme un problème ?- Comment expliquez-vous ce problème ?

	<ul style="list-style-type: none"> - Dans quelles circonstances ce problème survient-il ? - Quelles sont les causes possibles de ce problème ? - Quelles sont les effets engendrés par ce problème ? - Selon vous, quelle est la gravité de ce problème ? - Selon vous, quelle est l'occurrence de ce problème ? - Comment avez-vous pris connaissance de ce problème ? - Quels sont les problèmes que vous pourriez accepter ? - Quels sont les problèmes que vous ne pourriez pas accepter ? - Quelles sont les actions possibles pour réduire la gravité de ces effets ? - Quelles sont les actions possibles pour réduire l'occurrence de ce problème ? - Quels sont les contrôles en place pour prévenir l'origine du problème ou améliorer sa détection ?
Questions de clarification	<ul style="list-style-type: none"> - Pouvez-vous m'en dire plus ? - Pouvez-vous m'en dire davantage ? - Pouvez-vous me donner des exemples ?
Questions de clôture	<ul style="list-style-type: none"> - Y a-t-il d'autres problèmes qui vous semblent préoccupants et qui n'ont pas été abordés ? - Avez-vous d'autres choses que vous aimeriez ajouter ?

Je vous remercie d'avoir participé à cet entretien et d'avoir mis à ma disposition, vos connaissances ainsi que votre expérience.

Sources :

- Lignes Directrices pour le Processus de Gestion des Risques des Activités de Validation (Validation SOP : document interne)

- Norme ISO 31000 V 2018.

- (El khattabi, Sabri, & Zahid, 2023).