

La validation des procédés de nettoyage : Du contrôle à la maîtrise

UNIVERSITÉ DE TECHNOLOGIE DE COMPIÈGNE

Master Qualité et Performance dans les Organisations

www.utc.fr/master-qualite, puis "Travaux" "Qualité-Management", réf n°352, juin 2016

HELENE GARREAU



CHANEL

Tutrice de stage : Madame Céline BRIGNOL,
Responsable Assurance Qualité, CHANEL Parfums Beauté

Tuteur du Mémoire: Monsieur Jean-Matthieu PROT
Chef de projet, formation continue

Responsable du Master QPO: Monsieur Gilbert FARGES

Soutenu le 23 Juin 2016

À l'Université Technologique de Compiègne

RESUME

L'environnement fortement concurrentiel associé à une évolution de plus en plus restrictive de la réglementation dans le secteur cosmétique a fait grandir le besoin de garantir la qualité des produits. Ainsi, garantir la maîtrise de la validation de nettoyage est devenu un enjeu incontournable des industriels cosmétiques pour à la fois répondre aux exigences cosmétiques et pharmaceutiques mais aussi pour permettre l'exportation internationale de leurs produits.

L'objectif dans cette étude a donc été de proposer une démarche qualité dans la validation de nettoyage qui soit adaptée à la stratégie et aux objectifs de l'entreprise afin d'apporter les réponses aux écarts initialement soulevés en audit. Cette démarche d'amélioration continue s'appuie sur le cycle d'amélioration continue (PDCA) et peut être adaptée à toutes entreprises qui souhaitent s'engager dans une démarche de validation de nettoyage.

Mots clés : Validation de nettoyage, Démarche qualité, cosmétiques.

ABSTRACT

In the cosmetic industry, the highly competitive environment associated with increasingly restrictive regulations has increased the need to ensure product quality.

Thus, the control of cleaning validation has become an essential issue for cosmetic manufacturers to both meet the cosmetic and pharmaceutical requirements but also to allow the international export of their products.

The aim in this study was therefore to provide a quality approach in the cleaning validation that is appropriate for the strategy and objectives of company in order to provide responses to observations initially raised in audit. This continuous improvement approach is based on the continuous improvement cycle (PDCA) and can be adapted to all companies wishing to engage in cleaning validation process .

Keywords: Cleaning validation, quality approach, cosmetics

1. SOMMAIRE

1.	SOMMAIRE	2
2.	REMERCIEMENTS	3
3.	SIGLES	4
4.	GLOSSAIRE	5
5.	LISTE DES FIGURES	6
6.	LISTE DES TABLEAUX	6
7.	AVANT PROPOS	7
8.	INTRODUCTION	8
9.	CHAPITRE 1: CONTEXTE, ENJEUX et PROBLEMATIQUE	9
9.1	Le contexte économique	9
9.1.1	Le secteur de la cosmétique dans le monde.....	9
9.1.2	Le secteur cosmétique en France ^[1]	9
9.2	Le contexte règlementaire	10
9.2.1	La réglementation et les normes dans l'industrie cosmétique	10
9.2.2	La surveillance des produits cosmétiques en France et aux USA.....	11
9.3	Les Enjeux.....	12
9.4	Problématique, objectifs et organisation du travail	14
10.	CHAPITRE 2 : DEMARCHE QUALITE DANS LA VALIDATION DE NETTOYAGE: LE CYCLE C.A.P.A	16
10.1	Comprendre les besoins.....	18
10.2	Analyser l'existant : Etat de l'art	19
10.2.1	Analyses documentaires	19
10.2.2	Analyse de la pratique.....	25
10.3	Planifier la validation.....	27
10.4	Agir et Capitaliser	31
10.5	Logigramme.....	33
11.	CHAPITRE 3 : RESULTATS	34
11.1	Application à un cas concret : la validation de nettoyage des fondeurs mobiles.....	34
11.2	Résultats globaux	41
12.	CONCLUSION	44
13.	BIBLIOGRAPHIE	45

2. REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord Monsieur Raphaël DESAHABIT, responsable du service qualité site, de m'avoir permis d'effectuer mon stage au sein du service qualité du site CHANEL PARFUMS BEAUTE de Compiègne.

Je souhaite remercier tout particulièrement Mme Céline BRIGNOL, responsable assurance qualité et tutrice du stage, de m'avoir offert la possibilité de découvrir et d'acquérir une première expérience dans l'industrie cosmétique mais aussi de m'avoir partagé son savoir et encadré durant cette période. Je la remercie également pour la diversité des missions qui m'ont été confiées car elles m'ont permis d'acquérir de nombreuses connaissances sur l'assurance de la qualité au sein d'une entreprise.

Egalement un grand merci à Mme Virginie CLOUET, Mme Catherine ISAMBERT et Mme Christelle CARRIERE, techniciennes assurance qualité et leurs collègues du contrôle qualité packaging pour leurs collaborations et leurs attentions qui m'ont permis d'être rapidement intégrée au sein de l'équipe.

D'une manière générale, je tiens à remercier l'ensemble du personnel du site avec qui j'ai collaboré pour leur accueil, leurs conseils et leur bonne humeur.

Je terminerai par remercier l'ensemble de l'équipe enseignante de l'UTC pour la qualité de leurs enseignements et plus particulièrement Mr Jean-Matthieu Prot (chef de projet, formation continue) et Gilbert Farges (responsable du Master QPO) pour leur suivi et leur attention à distance durant mon stage.

3. SIGLES

- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)
- **AQS, AQC** : Assurance Qualité Site, Assurance Qualité centrale
- **BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication
- **CA** : Chiffre d'Affaire
- **CAPA** : Comprendre, Analyser, Planifier, Agir
- **CC** : Change Control
- **CE** : Comité Européen
- **COFRAC** : Comité Français d'ACCréditation
- **cGMP** : current Good Manufacturing Practices
- **Chanel PB** : Chanel Parfums Beauté
- **DGCCRF** : Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la Répression des Fraudes
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **EN** : European Norm
- **HPLC** : High Performance Liquid Chromatography
- **ISO** : International Organization for Standardization
- **LVMH** : Louis Vuitton Moët Hennessy
- **MIM** : Mémoire d'Intelligence Méthodologique
- **MP** : Matières Premières
- **NF** : Norme Française
- **QC** : Qualification Conception
- **QI** : Qualification Installation
- **QO** : Qualification Opérationnelle
- **QP** : Qualification Performance
- **QPO** : Qualité et Performance dans les Organisations
- **QQOQCP** : Qui Quoi Ou Quand Comment
- **OTC** : Over The Counter
- **PDCA** : Plan Do Check Act
- **PREO** : Planifier, Réaliser, Exécuter, Optimiser
- **PF** : Produit Fini
- **PME** : Petite et Moyenne Entreprise
- **REACH** : Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals
- **SMQ** : Système de Management de la Qualité
- **UV** : Ultra-Violet
- **UTC** : Université Technologique de Compiègne
- **VMP** : Validation Master Plan
- **WC** : Worst Case

4. GLOSSAIRE

- **Contamination croisée** : contamination d'une matière première, d'un produit intermédiaire ou d'un produit fini par une autre matière première ou un autre produit au cours de la production.
- **Pire cas (worst case)** : condition ou ensemble de conditions englobant les circonstances et les limites opérationnelles supérieures et inférieures, dans les limites des procédures opératoires, comportant le plus grand risque de défaillance du produit ou du procédé comparé aux conditions idéales. Ces conditions n'entraînent pas nécessairement la défaillance du produit ou du procédé.
- **Qualification** : action permettant d'apporter la preuve que les locaux, les systèmes et le matériel fonctionnent correctement et donnent réellement les résultats attendus. Dans une acception élargie, le mot « validation » recouvre parfois la notion de qualification.
- **Revalidation** : renouvellement de la validation du procédé en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé/équipement conformément aux procédures de maîtrise des changements ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit.
- **Validation** : opération destinée à démontrer, conformément aux principes des BPF, qu'une procédure, un procédé, un équipement, une matière, une activité ou un système conduit effectivement aux résultats attendus (voir aussi Qualification).
- **Validation du nettoyage** : preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira un niveau de propreté des équipements adaptés à la fabrication de cosmétiques.
- **Validation du procédé** : preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire des cosmétiques.

5. LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les normes appliquées aux produits cosmétiques ^[4]	10
Figure 2: Application du QQQQCP pour dégager une problématique mesurable	14
Figure 3: Représentation du processus de validation de nettoyage des procédés.....	16
Figure 4: La méthode C.A.P.A intégrant le cycle PDCA	17
Figure 5: Le système documentaire dans la validation de nettoyage	19
Figure 6: Etat des lieux de la validation de nettoyage des procédés en salle de lavage	20
Figure 7: Prérequis dans la validation de nettoyage des procédés	21
Figure 8: Processus de qualification d'un équipement selon la méthode du cycle en V	22
Figure 9: Cycle de Sinner.....	24
Figure 10: Critères de détermination des Worst Case.....	28
Figure 11: Gestion des fiches d'anomalie ou de déviation.....	30
Figure 12: Cycle de vie d'un document.....	32
Figure 13: logigramme de la démarche de validation du nettoyage.....	33
Figure 14: Présentation d'un fondoir mobile utilisé pour la production de produit de soins.....	34
Figure 15: Application de la méthode 5M pour valider les prérequis	35
Figure 16: Etat des lieux de la validation de nettoyage des procédés en début de stage	43
Figure 17: Etat des lieux de la validation des procédés attendus à la fin de stage	43

6. LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Avancement des missions de stage	15
Tableau 2: Principaux écarts FDA concernant la validation de nettoyage	25
Tableau 3: Les critères d'acceptation utilisés pour la validation de nettoyage des fondoirs mobiles ...	39
Tableau 4: Résultats pour la validation de nettoyage des fondoirs mobiles.....	40
Tableau 5: Améliorations apportées pour répondre aux écarts FDA.....	42

7. AVANT PROPOS

Le master Qualité et Performance dans les Organisations (QPO) de l'Université Technologique de Compiègne (UTC) a quatre objectifs principaux pour former les étudiants à contribuer à l'amélioration continue des pratiques professionnelles.

Ces quatre objectifs sont :

- *Comprendre son environnement de travail*
- *Mettre en œuvre une démarche qualité*
- *Manager une équipe ou un projet*
- *Savoir communiquer sur des résultats innovants.*

Le stage de fin d'étude du master QPO a donc pour objectif de mettre en œuvre les connaissances acquises, de démontrer les aptitudes et de développer les compétences associées au profil métier de la spécialité qualité. Il offre ainsi à l'étudiant une polyvalence qui lui permet de choisir le domaine dans lequel il souhaite le réaliser.

Après avoir travaillé 3 ans dans le milieu pharmaceutique et plus particulièrement dans celui des essais cliniques, j'ai souhaité orienter mon projet professionnel pour d'élargir mes compétences et mon employabilité. Le domaine de la qualité était celui qui se rapprochait le plus de mes missions précédentes; c'est donc naturellement que j'ai décidé d'entreprendre le master QPO.

Le choix du stage a été l'aboutissement de ce changement professionnel, il s'inscrit parfaitement dans mon projet de devenir Responsable Assurance Qualité dans le secteur cosmétique ou pharmaceutique.

De plus, le milieu de la production m'était complètement inconnu, j'ai donc beaucoup apprécié le découvrir mais aussi mettre en œuvre mes connaissances sur le terrain.

8. INTRODUCTION

Les produits cosmétiques sont définis selon le Code de la Santé publique, article L.5131- 1 comme étant "tout produit, substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles"^[9]. Ils sont divisés en 5 catégories:

- les soins de la peau (soins du corps, soins du visage, les produits anti-âge, les produits minceurs, les soins solaires)
- les produits capillaires (soins pour cheveux et coloration)
- l'hygiène toilette
- le maquillage (yeux, lèvres, visage, ongles)
- la parfumerie alcoolique (parfums, eaux de toilette, eaux de cologne)

L'industrie cosmétique ne cesse d'innover et de développer de nouvelles formules qui évoluent à une vitesse surprenante, pour satisfaire des consommateurs de plus en plus exigeants. En plus de ces exigences clients, le secteur doit faire face à une réglementation de plus en plus restrictive notamment sur la gestion du nettoyage des équipements, du matériel, des utilités...

Pour répondre à ces obligations, la validation des procédés de nettoyage est devenue l'un des sujets clés de l'industrie cosmétique qui tend à faire évoluer ses pratiques en s'appuyant sur l'exemple de l'industrie pharmaceutique.

Une véritable stratégie de validation des procédés de nettoyage est donc mise en place et fait intervenir comme acteur principal l'assurance qualité, dont l'objectif est d'apporter les preuves documentées qui seront nécessaires pour démontrer la maîtrise de ses procédés et rassurer sur la qualité des produits.

« L'assurance de la qualité » est donc une question primordiale à laquelle les industriels doivent répondre pour satisfaire aux exigences des autorités compétentes et ainsi continuer l'exportation de leurs produits.

Dans une première partie, le contexte et la problématique du sujet seront exposés puis l'approche méthodologique sera présentée. Enfin, les résultats obtenus et les perspectives de l'étude seront discutés.

9. CHAPITRE 1: CONTEXTE, ENJEUX et PROBLEMATIQUE

9.1 Le contexte économique

9.1.1 Le secteur de la cosmétique dans le monde

Dans le contexte économique actuel, le marché de la cosmétique reste un marché porteur avec un chiffre d'affaire (CA) estimé à 180 milliard d'euros en 2014. Même s'il arrive à maturité avec des taux de croissance stables entre 2 et 3 % ces 5 dernières années; le marché de la cosmétique reste un secteur dynamique. ^[2]

L'industrie des parfums et de la cosmétique sait se démarquer des autres industries par sa capacité d'exportation vers les pays émergents (Brésil, Russie, Chine...) puisqu'elle représente plus de 80% de la croissance du marché mondial en 2014. ^[2]

Parmi les entreprises leaders dans ce domaine, on retrouve sur le marché français Chanel, LVMH et L'Oréal. Sur le marché Européen, on trouve principalement Beiersdorf en Allemagne et Unilever au Royaume-Uni.

Le secteur cosmétique est donc fortement concurrentiel, les firmes se disputent une véritable course aux innovations, aux prix et à la publicité pour être le premier sur le marché. Cette concurrence nécessite aux industriels d'être réactifs et agiles sur leurs stratégies employées. ^[5]

9.1.2 Le secteur cosmétique en France ^[1]

De par ses traditions et son savoir-faire, la France est associée au domaine du luxe et de la beauté. Encore aujourd'hui, le marché cosmétique constitue un atout majeur pour l'économie nationale et permet à la France de conserver sa place de leader dans ce domaine.

Chaque année le marché de la cosmétique représente un chiffre d'affaire d'environ 16 milliard d'euros ce qui représente environ 25% des parts du marché mondiales. Elle se place donc à la deuxième place des secteurs exportateurs en France derrière l'aéronautique.

L'industrie cosmétique en France est implantée sur 80% du territoire, avec 81% de petites et moyennes entreprises (PME), soit environ 800 sociétés et 45 000 personnes. Ces sociétés concernent aussi bien l'emballage, la production, les machines, la fabrication de matières premières, l'emballage, la formulation et représentent 0,27% de l'emploi total en France. ^[1]

9.2 Le contexte réglementaire

9.2.1 La réglementation et les normes dans l'industrie cosmétique

Le règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 Novembre 2009 est opposable aux produits cosmétiques depuis Juillet 2013.^[12] Il établit les règles auxquelles doit répondre tout produit cosmétique pour être mis sur le marché. Ce texte est régulièrement modifié et constitue le règlement cosmétique.

Contrairement aux produits pharmaceutiques, les cosmétiques ne font pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché, mais les personnes responsables doivent garantir la sûreté des produits pour la santé humaine (code de la Santé Publique). En 2009, la réglementation Européenne REACH (règlement n°1907/2006) est donc entrée en vigueur pour évaluer et contrôler l'ensemble des substances chimiques fabriquées, importées et mises sur le marché européen.^[3]

L'article 8 du règlement européen rend obligatoire l'application des **Bonne Pratiques de Fabrication (BPF)**^[10] qui est le texte de référence pour les produits cosmétiques en France et en Europe. Ces bonnes pratiques garantissent que les produits sont fabriqués, conditionnés, contrôlés et stockés selon des mesures adaptées à leur utilisation et leur spécificité.

L'ensemble des lignes directrices des BPF ont été publiées en Novembre 2007 dans la norme **ISO 22716**^[8], dont l'ensemble a été homologué au niveau Européen et Français en Janvier 2008.

Cette norme couvre la production, le contrôle, le stockage et l'expédition des produits mais ne traite aucun aspect sécurité et environnemental.

D'autres normes existent et sont présentées dans le schéma ci-dessous:

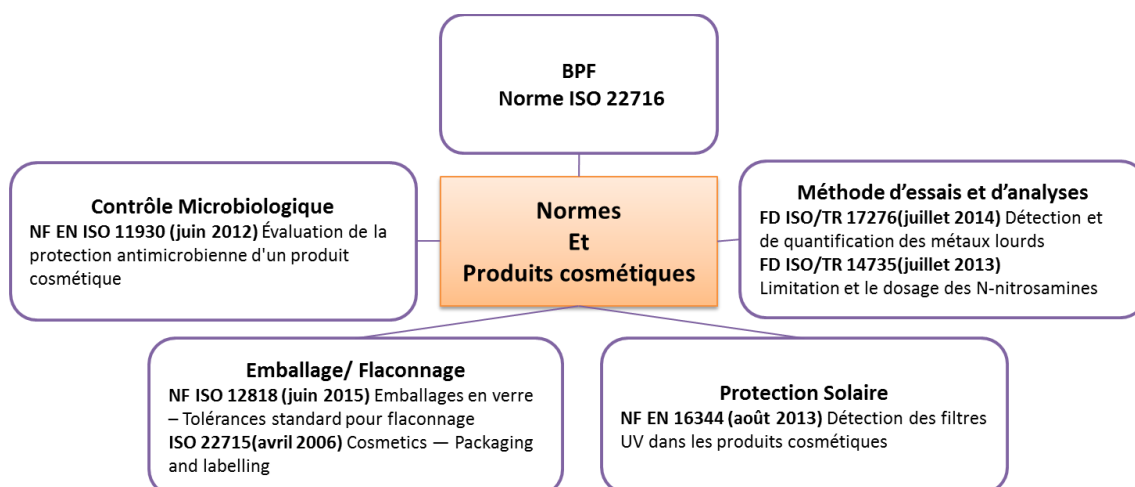


Figure 1: Les normes appliquées aux produits cosmétiques^[4]

9.2.2 La surveillance des produits cosmétiques en France et aux USA

En France, la surveillance des produits cosmétiques est sous l'autorité de deux ministères :

- la santé, avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)
- l'économie, avec la Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF).

Nous avons vu précédemment que l'industrie cosmétique exporte fortement ses produits dans le monde. Ainsi, un industriel qui développe et fabrique ses produits en France mais qui souhaite les exporter à l'international doit répondre aux exigences réglementaires du pays receveur.

Les USA et le Canada sont deux pays où les produits cosmétiques ont un statut particulier :

- Over the counter (OTC) pour les USA
- Produits de santé naturels ou thérapeutiques pour le Canada

Ces produits concernent ceux qui sont composés soit de substances actives telles que les filtres solaires (UV) soit de substances spécifiques qui nécessitent un regard particulier vis-à-vis des autorités.

Ainsi, aux USA et au Canada les produits cosmétiques sont réglementés par deux référentiels :

- BPF Pharmaceutique (cGMP) pour les produits OTC et produits de santé
- BPF Cosmétique pour les autres produits

Les cGMP est un référentiel de production qui est plus exigeant en terme de qualité que les BPF cosmétiques, et les industriels de la cosmétique se tournent de plus en plus vers ce référentiel afin de répondre au mieux à toutes les exigences.

Au Canada, la surveillance des produits cosmétique est sous l'autorité de Santé Canada et aux USA la surveillance des produits cosmétiques est sous l'autorité d'une entité principale qui est la Food and Drug Administration (FDA). Ces autorités inspectent également les industries cosmétiques françaises pour l'exportation des produits OTC.

9.3 Les Enjeux

Dans ce contexte économique et réglementaire, il est devenu essentiel pour l'industrie cosmétique de maîtriser la pureté de ses produits en apportant les preuves suffisantes qui garantissent la sécurité de ses clients.

Pour cela, CHANEL Parfum Beauté s'engage dans une démarche d'excellence, d'amélioration continue et tend à faire évoluer sa politique qualité d'un état de contrôle à un état de maîtrise de ses processus.

Le service de l'assurance qualité qui est au cœur de cette démarche doit s'assurer que les moyens mis en œuvre pour obtenir un produit sûr soient fiables, efficaces et considérés comme valables face aux autorités compétentes.

CHANEL PB à Compiègne a deux activités principales qui sont la production de parfums et la production de produits de soins. Dans ce sujet, le service Assurance qualité doit réaliser et approuver toute la documentation nécessaire à la validation de nettoyage dans la fabrication des produits du pôle Soins.

L'étude de la validation des procédés de nettoyage porte sur la partie fabrication et sur la partie conditionnement de l'entreprise. Contrairement aux produits alcool en fragrances, les produits de soins sont plus sensibles à la contamination croisée microbiologique.

Pourquoi valider les procédés de nettoyage ?

1- Répondre aux exigences réglementaires

L'enjeu premier est de répondre aux exigences des inspecteurs en apportant la preuve documentée que les procédés de nettoyage permettent d'obtenir un nettoyage efficace et reproductible avant production (validation prospective), pendant la production (validation concomitante) ou étant déjà utilisé (validation rétrospective).

2- Assurer la qualité en évitant toute contamination croisée

La contamination croisée est définie dans les BPF comme étant la présence incontrôlée de résidus de poussières, d'organismes, de produits en cours de fabrication et provenant des matières premières, des produits de nettoyage, du matériel ou des opérateurs.

Une non-maitrise des contaminations croisées peut entraîner plusieurs changements (durée de conservation, risque d'allergie, changement des caractéristiques organoleptiques) importants sur le produit.

Cette contamination est la bête noire des entreprises cosmétiques puisqu'elle peut entraîner la destruction complète d'un lot de fabrication engendrant une perte de chiffre d'affaire importante allant jusqu'à plusieurs milliers d'euros.

Identifier et maitriser les risques de contamination par la validation des procédés de nettoyage permettront alors de s'assurer de la qualité produit.

3- Maitriser plutôt que de contrôler

Le contrôle permet uniquement de trouver ce que l'on cherche sur un produit (ex : s'il y a présence de contamination) il prend donc en compte uniquement l'instant T. La maîtrise permet d'anticiper les risques et de diminuer le nombre de non-conformités, elle a un sens plus large en prenant en compte la globalité des facteurs (ex : l'analyse de tous les risques pouvant engendrer une contamination.) La maitrise permet également de diminuer les contrôles en instaurant une confiance dans les processus.

4- Autres enjeux

Les derniers enjeux sont d'acquérir d'avantage de connaissance sur l'équipement, notamment par la connaissance de ses fonctions à risque, pour pouvoir réduire ces risques et assurer une maîtrise élevée de l'équipement.

9.4 Problématique, objectifs et organisation du travail

Dans un début de démarche qualité, il est nécessaire de clarifier la problématique principale du sujet et de lui donner du sens. Pour cela, l'outil QQQQCP a été appliqué dans la figure ci-dessous.

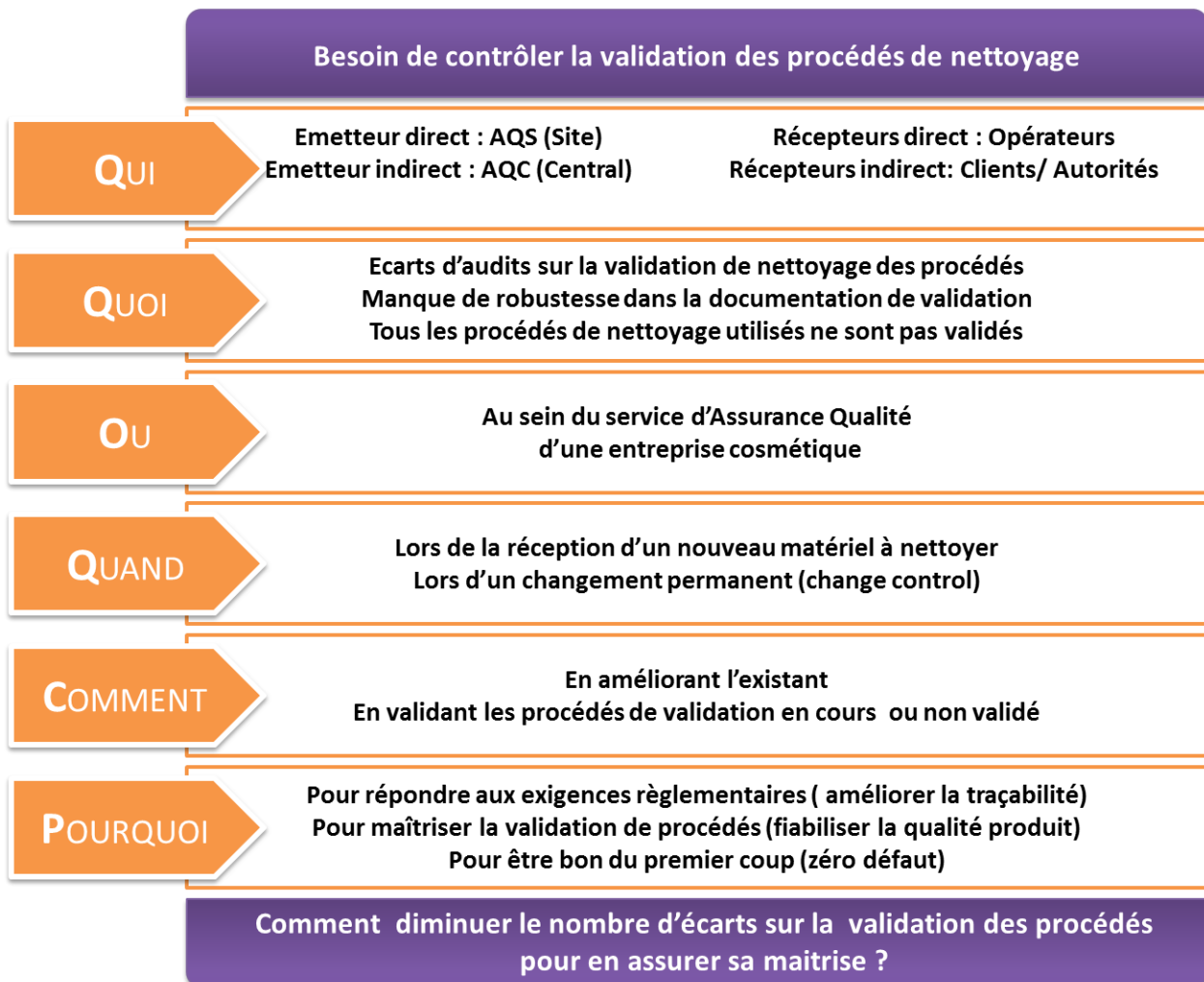


Figure 2: Application du QQQQCP pour dégager une problématique mesurable [source auteur]

L'enjeu de la problématique revient à déterminer une démarche de validation capable de prendre en considération l'ensemble des aspects d'un processus de validation des procédés de nettoyage, et permettre son application à l'ensemble des procédés de nettoyage pour en assurer sa maîtrise.

Facteurs de réussite du projet :

1- Organisation

Cette mission nécessite d'intervenir et d'interagir avec de nombreux interlocuteurs: les opérateurs, la cellule technique, les fournisseurs, les managers des différents secteurs, les laboratoires (analytique, microbiologique...) pour obtenir et compiler les informations utiles à l'élaboration complet du dossier de validation.

Afin de faciliter l'organisation de mon travail et gérer l'ensemble des missions de mon stage, un tableau de bord, listant l'ensemble des missions à accomplir ainsi que leurs priorités, a été réalisé. Ce tableau de bord est réalisé sur Excel, il me permettait de juger rapidement de mon avancement dans l'ensemble de mes projets.

Priorité		Action	Avancement	Commentaires	Etat
1	Validation de Nettoyage en SDL	Faire les rapports de validation de nettoyage en SDL.	Rapport 1 cuves inox carrée = à valider Rapport 2 futs inox 200L - attente du cas facile Rapport 3 cuves inox cylindriques = à valider + mentionner la fiche de déviation sur erreur worst case Rapport 4 cuves thermostatées = à valider Faire un protocole pour le fondeur mobile = à valider Faire un protocole pour la pompe à membrane et à lobes = en cours Faire l'état des lieux de ce qui est validé en bacs par rapport au NETTO2+10 et le mail = en cours	Faire le point sur les dossiers de validation de nettoyage pour voir s'il existe la preuve d'absence de résidu de désinfectants.	En cours
1	Nettoyage en SDL	Vérifier l'état des pratiques du nettoyage des équipements en SDL par rapport à ICO03-0134 . Croiser les pratiques avec les recos d'anios	Audit Interne réalisé en salle de lavage le 26/05/2015	Rapport réalisé	OK
2	Fabrication	Validation de nettoyage des machines de fabrication: Faire la corrélation entre le programme de l'automate et la gamme de nettoyage pour comprendre les étapes auto			
3	Fabrication	Refaire les gammes de nettoyage sur un format step-by-step et séparer mélangeur de fondeur.		Worstcase d'un fondeur = ref. SO + phase de l'étape de fabrication	

Tableau 1 : Avancement des missions de stage [source auteur]

2- Communication et Implication

La validation d'un procédé de nettoyage nécessite une réflexion sur plusieurs niveaux : sur l'équipement, le procédé, les tests, le réglementaire. Ainsi pour que l'avancement du projet soit efficace, il est nécessaire que les personnes responsables de chaque secteur soient impliquées dans le processus de validation des procédés. Par conséquent, une réunion est organisée toutes les deux semaines afin de suivre l'avancement des actions de chacun, mais également de développer un esprit critique et d'initier des démarches de résolution de problème.

10. CHAPITRE 2 : DEMARCHE QUALITE DANS LA VALIDATION DE NETTOYAGE: LE CYCLE C.A.P.A

La validation de nettoyage permet de garantir la maîtrise du nettoyage du matériel utilisé lors des procédés de fabrication des produits cosmétiques. Pour cela, elle s'appuie sur des preuves documentées et des données scientifiques capables de justifier l'absence de contamination croisée.

Le but étant :

- d'éliminer toutes traces de résidus (matière première, agents de nettoyage)
- d'éviter la contamination (microbienne et olfactive)
- d'obtenir un matériel visuellement, microbiologiquement et chimiquement propre.

Ce processus de validation des procédés de nettoyage doit tout d'abord prendre en compte la réglementation et le système de management de la qualité afin de répondre aux exigences clients.

Une représentation visuelle du processus se trouve ci-dessous.

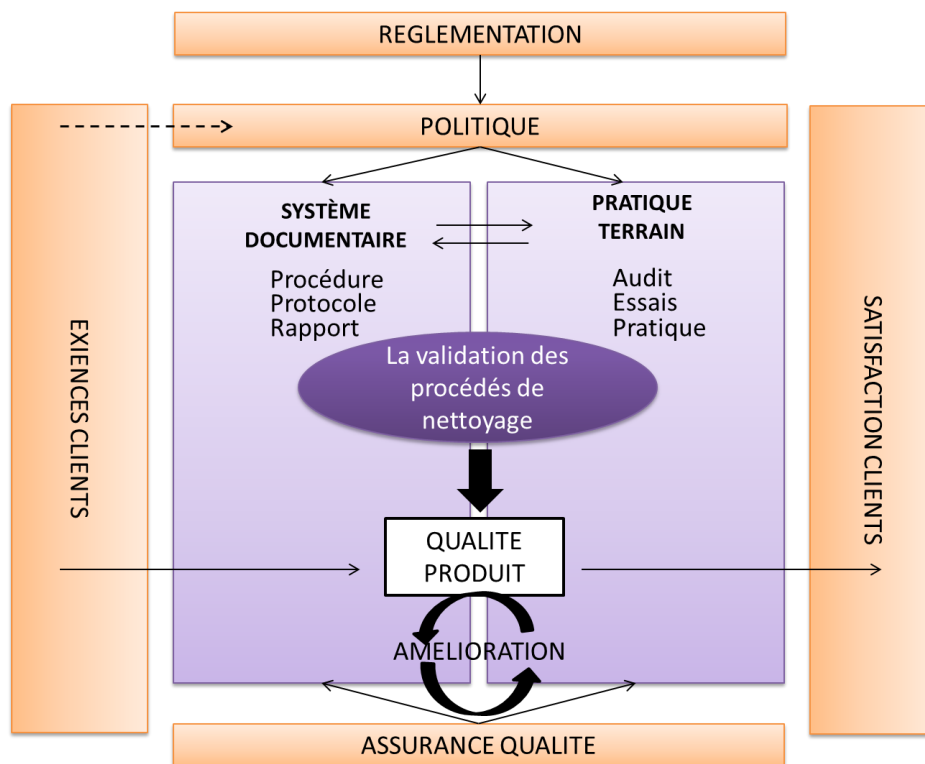


Figure 3: Représentation du processus de validation de nettoyage des procédés [source auteur]

Cette représentation permet d'identifier que le processus de validation de nettoyage s'inscrit dans un cycle d'amélioration continue. Par conséquent, la méthode choisie pour maîtriser et améliorer la

LA VALIDATION DES PROCEDES DE NETTOYAGE: DU CONTROLE A LA MAITRISE - M2 MASTER QPO ANNEE UNIVERSITAIRE 2015-2016

validation des procédés de nettoyage va s'appuyer sur les cycles d'amélioration continue de la roue de Deming (PDCA).

Ces cycles vont permettre à la fois d'intégrer les nouveaux enjeux de l'assurance qualité et de piloter la résolution des problèmes identifiés lors de la validation de nettoyage.

- **Le premier cycle sert à maîtriser la qualité, CYCLE C.A.P.A (cycle C.A.P.D) :** c'est le rôle essentiel d'un service d'assurance qualité. Il va intégrer la réglementation et la politique de l'entreprise afin de comprendre les besoins, analyser l'état de l'art (documentaire et terrain) et capitaliser des données pour arriver à l'état de maîtrise.
- **Le deuxième cycle sert à améliorer la validation de nettoyage, CYCLE P.R.E.O (cycle PDCA):** ce cycle va s'intégrer au premier lors de la planification des essais, il permettra d'intégrer l'optimisation des essais de validation de nettoyage pour arriver à un état amélioré et validé.

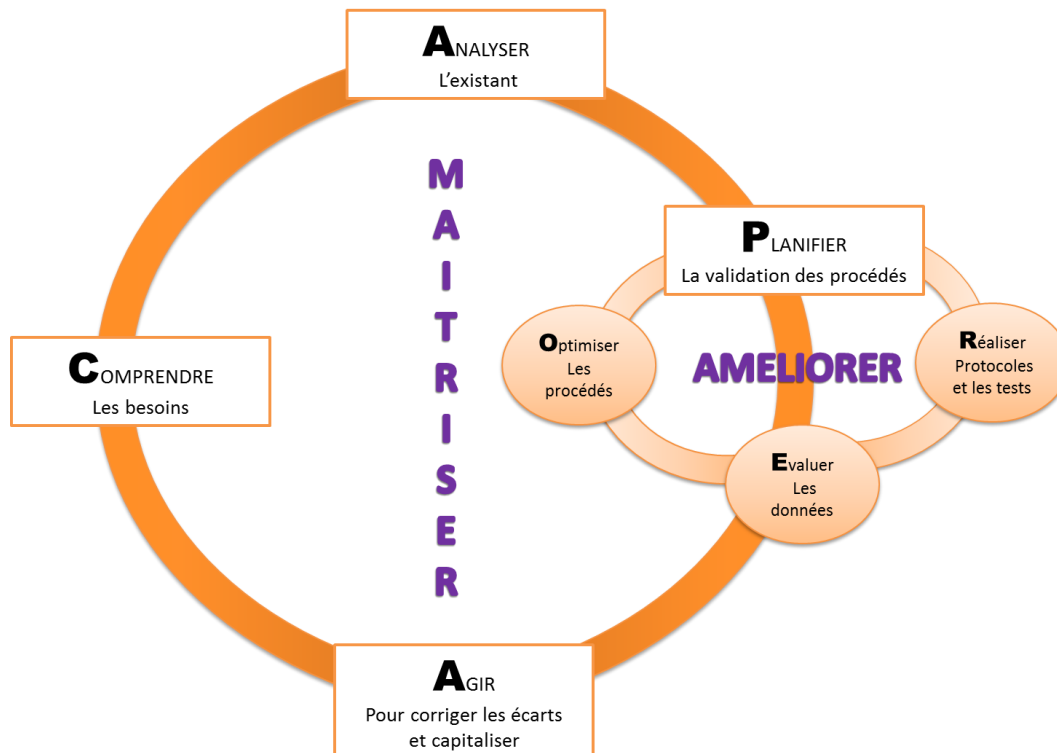


Figure 4: La méthode C.A.P.A intégrant le cycle PDCA [source auteur]

Cette étude va ensuite étudier chaque point des cycles en décrivant tout d'abord les généralités de la méthode, puis un exemple concret sera détaillé dans le chapitre des résultats.

10.1 Comprendre les besoins

Règlementaires

Après plusieurs accidents industriels, il y a eu une prise de conscience importante de la part des autorités concernant la validation du nettoyage. Par conséquent, l'étude de la réglementation doit être le point de départ de toute démarche de validation de nettoyage afin de prendre en considération les obligations réglementaires.

Dans les **BPF pharmaceutiques**, cette validation intervient dans plusieurs chapitres:

- **Chapitre 3 Locaux** "Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficace en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits."^[10]
- **LD.15. Qualification et validation** " Les opérations de nettoyage doivent être validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. En général, seules les procédures de nettoyage applicables aux surfaces de l'équipement en contact avec les produits doivent être validées. Une seule étude de validation peut être réalisée en se fondant sur la méthode du pire cas, qui tient compte des points critiques et 3 reprises consécutives donnant un résultat favorable sont nécessaires pour prouver la validité de la méthode".^[10]

Ces chapitres sont décrits de manière beaucoup plus succincte dans la **norme ISO 22716** :

- **Chapitre 5.5 Equipements, Nettoyage et désinfection**

« Il convient que les équipements fassent l'objet d'un programme approprié de nettoyage et si nécessaire de désinfection » ; « il convient que les agents de nettoyage et de désinfection soient spécifiés et efficaces » ; « Lorsque les équipements sont affectés à la production en continue ou à la production de lots successifs d'un même produit, il convient qu'ils soient nettoyés et si nécessaires désinfectés à intervalles appropriés».^[8]

Elle apparaît également dans les textes réglementaires américains, dont le plus important pour les produits cosmétiques est les cGMP et dans certains guides comme « *FDA guide to inspection of validation cleaning processes* » datant de Juillet 1993 ^[11]. Les procédés de validation de nettoyage sont des points critiques et font souvent l'objet d'une question en audit.

10.2 Analyser l'existant : Etat de l'art

10.2.1 Analyses documentaires

Analyse du système documentaire associé à la validation de nettoyage

Pour comprendre les pratiques réalisées au sein du site, il est nécessaire d'étudier le système documentaire associé à la validation de nettoyage de la salle de lavage; et plus particulièrement la ou les procédures associées.

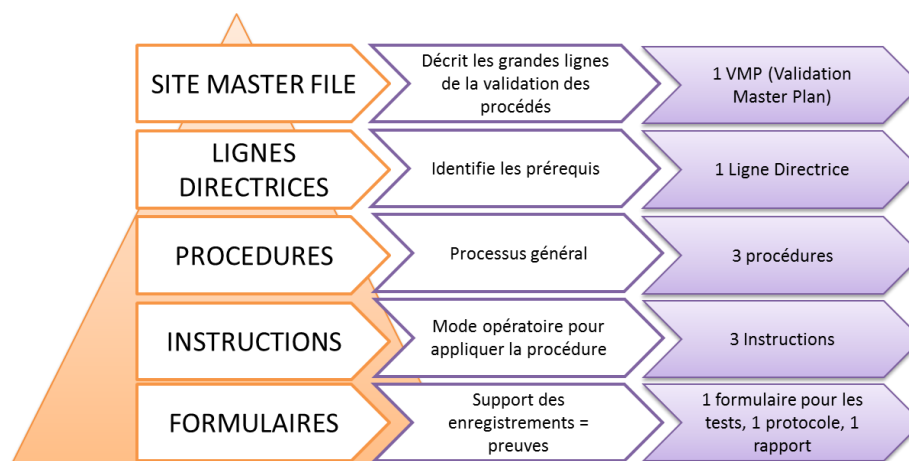


Figure 5: Le système documentaire dans la validation de nettoyage [source auteur]

La procédure de nettoyage du matériel en salle de lavage est le premier document clé dans la validation du nettoyage. Elle donne l'ensemble des informations détaillées concernant la manière de réaliser le nettoyage afin de garantir sa reproductibilité. Cette procédure a donc l'obligation d'être claire et précise et doit indiquer :

- le matériel à nettoyer
- le matériel et les agents (détergent/désinfectant) utilisés pour le nettoyage
- le niveau de propreté attendu (critères d'acceptation)
- la recette complète (temps, température, dosage) du nettoyage qui peut être manuel, semi-automatique ou automatique.

Prendre connaissance du choix de la politique de l'entreprise dans la stratégie de validation: Validation Master Plan (VMP).

Le Validation Master Plan (VMP) est un document clé des BPF, c'est une liste exhaustive de l'état qualifié et validé d'un site de production. Il permet ainsi de définir un planning annuel des projets de qualification et de validation à réaliser pour maintenir l'état qualifié du site. Ce programme est en relation directe avec la politique de l'entreprise car c'est elle qui va définir les priorités pour l'année en cours.

Il est basé sur une analyse préalable des risques et décrit la cartographie de l'état du statut de validation/qualification pour les systèmes suivants :

- Equipements et utilités
- Locaux
- Méthodes analytiques
- Procédés de fabrication
- Procédés de nettoyage
- Systèmes d'information

Ce document est souvent regardé par les inspecteurs pour vérifier si la stratégie employée est conforme.

Prendre connaissance de l'état de validations du site

Un indicateur d'avancement du planning est tenu à jour par l'Assurance Qualité site, celui-ci est utile car il permet de connaître à tout moment l'état d'avancement de la validation de nettoyage des procédés.

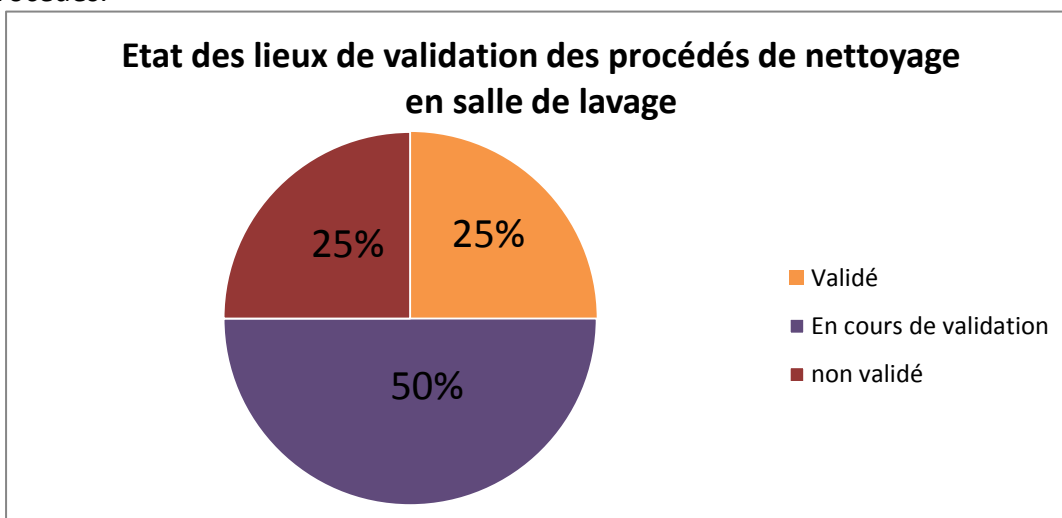


Figure 6: Etat des lieux de la validation de nettoyage des procédés en salle de lavage [source auteur]

Historique et Changement

Dans le cadre d'une validation de nettoyage, il est important de comprendre que cette validation n'est pas acquise pour toute la durée de vie de l'équipement mais au contraire qu'il s'agit d'un système dynamique. La fabrication d'un nouveau produit sur l'équipement, une modification permanente de l'équipement (ex: changement de pièces) ou sur le procédé de nettoyage (ex: changement de détergent) nécessite de revalider la totalité du nettoyage.

Ces changements sont appelés change control (CC). Ils se basent sur l'évaluation du risque du changement, et apparaissent dans les historiques. Consulter l'historique d'un équipement permettra de comprendre son évolution et pourra intervenir dans la résolution de problème dans le procédé de validation du nettoyage.

Identifier les prérequis d'une validation de nettoyage : [7]

L'identification des prérequis peut s'effectuer selon la méthode des 5M :

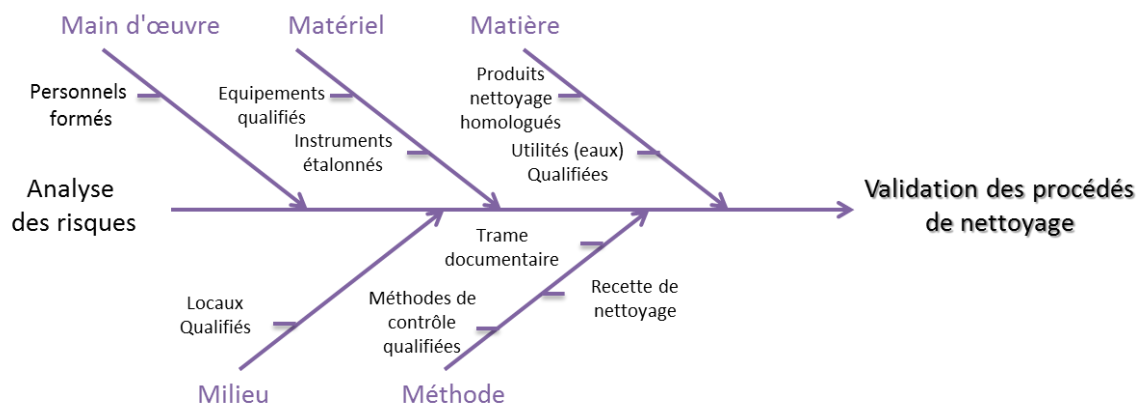


Figure 7: Prérequis dans la validation de nettoyage des procédés [source auteur]

▪ Formation du personnel

Les personnes qui interviennent pour valider les procédés de nettoyage doivent être formées et habilitées :

- aux Bonnes Pratiques de Fabrication applicables à leur secteur d'activité (Fabrication, Cellule Technique, Salle de lavage)
- aux opérations de nettoyage pour les laveurs
- aux opérations de prélèvements ainsi qu'aux méthodes d'analyse pour les techniciens microbiologistes et analytiques
- à la validation du nettoyage des procédés pour le service de l'assurance qualité

- *Qualification des locaux, des équipements et des utilités :*

La qualification des équipements et utilités est une opération destinée à établir des preuves documentées qu'un équipement ou utilité a été conçu selon les BPF, qu'il a été installé correctement, qu'il fonctionne correctement et qu'il répond au besoin. Pour représenter la méthode de qualification des équipements, il est possible de l'illustrer sous forme de cycle en V représenté ci-dessous :

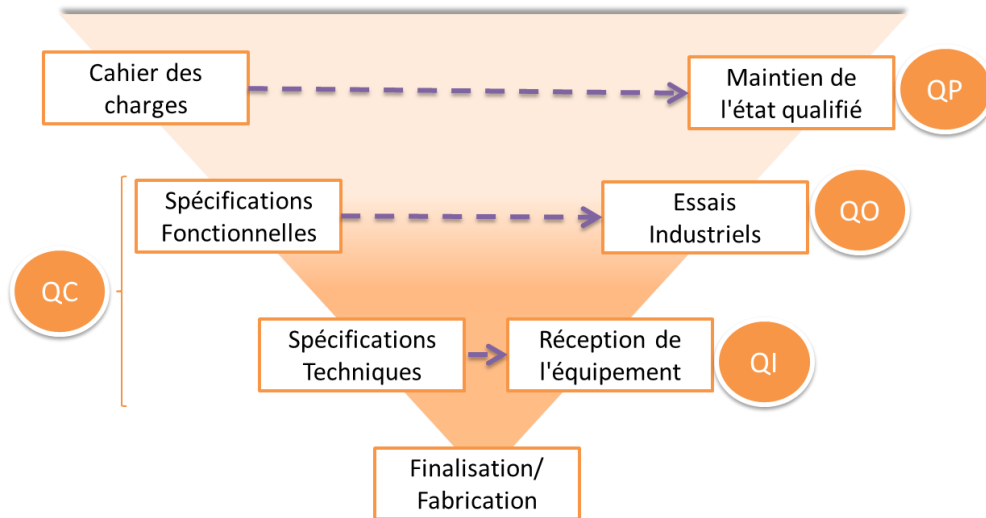


Figure 8: Processus de qualification d'un équipement selon la méthode du cycle en V [source auteur]

QC Qualification conception : Vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.

QI Qualification d'installation : Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

QO Qualification opérationnelle : Validation documentée que les installations systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.

QP Qualification de performance : Vérification documentée que les installations systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.

▪ *Qualification des méthodes et critères d'acceptation*

Les méthodes utilisées pour valider le nettoyage sont des méthodes qui ont été validées pour des critères d'acceptation définis.

Un critère d'acceptation est une limite numérique, étendue ou toute autre mesure qui permet de valider les tests effectués. Ces critères doivent être déterminés avant la validation et peuvent être communs pour plusieurs procédés de nettoyage.

Les critères d'acceptation utilisés pour la validation de nettoyage choisie sont spécifiques à chaque entreprise cosmétique, mais doivent respecter les exigences réglementaires de la Pharmacopée Européenne.

Les critères les plus utilisés sont :

- Le visuellement propre : Un des premiers critères qui signifie qu'après nettoyage aucunes traces de produit, de solvant et d'odeur ne peuvent être détectées.
- L'hygiène : Les méthodes employées sont l'écouvillonnage de surface ou la filtration des eaux de rinçage dont le critère d'acceptation est l'absence total de germes indésirables.
- Pour les méthodes analytiques dans la recherche de traces de produits ou de résidus de produit fini : Les méthodes utilisées sont l'HPLC, ou la titration des eaux de rinçage avec révélation colorimétrique: le critère d'acceptation pour ces méthodes est souvent associé au seuil de détection du produit ou du résidu ; sauf pour l'HPLC qui est beaucoup plus précise. A ces méthodes on peut ajouter de l'écouvillonnage ou swabing qui permet de détecter toutes les traces dans un seul échantillon.

▪ *Métrologie*

Pour la partie métrologie, une personne de l'assurance qualité est dédiée à cette partie et s'assure que l'ensemble des instruments de mesures soient calibrés. Le fournisseur ou prestataire s'engage à respecter les BPF et doit appartenir à un laboratoire COFRAC.

▪ *Recette de nettoyage et produits nettoyant homologués*

La recette de nettoyage fait partie d'une phase pilote et s'appuie sur la règle T.A.C.T, qui sont les 4 critères à prendre en compte lors d'un nettoyage. Ces 4 critères sont :

- **Le Temps d'action** du produit, ou le temps de contact entre le produit (détergent ou désinfectant) avec la surface à nettoyer
- **L'Action mécanique**, en choisissant le type de nettoyage (automatique, semi-automatique ou manuel)
- **La Concentration** en choisissant les détergents et les désinfectants les plus adaptés (ex : une action moussante pour décoller plus facilement un produit hydrophobe)
- **La Température** qui est en relation directe avec les caractéristiques du détergent/désinfectant. En effet la température doit être optimale afin de ne pas altérer leurs actions.

Ces 4 critères appartiennent au cercle de Sinner, il faut donc trouver un équilibre entre l'interaction de ces 4 critères. ^[6]

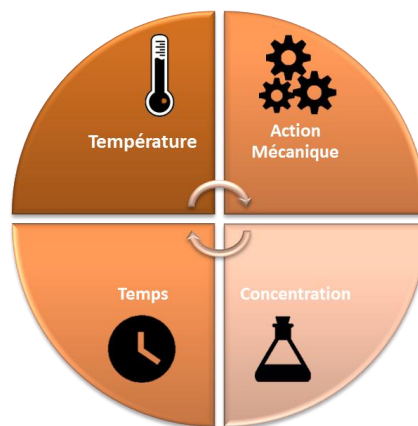


Figure 9: Cycle de Sinner ^[7]

L'association de ces 4 critères va dépendre des caractéristiques du matériel à nettoyer :

- La composition du matériel (acier, inox...)
- L'aspect de la surface (lisse, rugueuse, avec des aspérités, des zones de rétention...)
- L'utilisation du matériel (fréquence d'utilisation)
- Le type de souillure qui sera en contact avec le matériel
- Les sources de contamination (gram+, gram-, spores, levures)

- Aspect documentaire : Rédaction de la procédure de nettoyage incluant la recette.

(Cf. :_Analyse du système documentaire associé à la validation de nettoyage)

Prendre connaissance des écarts relevés lors des précédents audits :

Enfin, afin de maîtriser d'avantage la validation de nettoyage, il est essentiel de s'appuyer sur les écarts relevés lors des précédents audits. La majorité des industriels de la cosmétique est de plus en plus inspectée par les autorités Américaines.

Actuellement, l'entreprise CHANEL PB n'a pas encore été auditée par la FDA. Pour s'y préparer le site a réalisé un audit à blanc en Février 2016 pour identifier les points majeurs à améliorer avant une réelle inspection FDA. Cet audit a duré 3 jours, il a permis de soulever plusieurs écarts qui sont les points de départ des actions réalisées.

Dans le tableau ci-dessous sont présentés les deux principaux écarts relatifs à la validation de nettoyage:

N°	Ecart
1	Les rapports de validation de nettoyage du matériel en salle de lavage ne font pas référence au protocole et ne permettent pas d'avoir une vision globale des tests réalisés (stand alone document)
2	Tous les procédés de nettoyage en salle de lavage n'ont pas de dossier de validation pour apporter la preuve documentée de la validation du nettoyage.

Tableau 2 : Principaux écarts FDA concernant la validation de nettoyage [source auteur]

Le but est donc de lever ces deux écarts constatés et démontrer aux inspecteurs l'évolution et l'amélioration des pratiques.

10.2.2 Analyse de la pratique

L'analyse documentaire est la partie la plus longue à réaliser puisqu'elle nécessite de nombreux pré requis, contrairement à l'analyse de la pratique qui est beaucoup plus courte en début de validation de nettoyage.

En effet, celle-ci va dépendre directement de l'état initial du système documentaire étudié précédemment.

Il y a donc 2 possibilités :

- Soit la procédure détaillée de la validation de nettoyage existe ; dans ce cas il sera facile d'analyser la façon de travailler en effectuant un audit interne.

- Soit aucune procédure n'existe ou la partie concernant le procédé de nettoyage n'est pas détaillé dans la procédure ; dans ce cas il sera nécessaire d'interviewer les opérateurs et leurs managers pour comprendre le travail réalisé.

Si la procédure est disponible sur le procédé de nettoyage à valider

Il est possible de réaliser en amont des essais préliminaires de validation, des audits internes qui permettent d'observer les opérateurs, d'évaluer leurs façons de travailler et de vérifier si les méthodes de travail sont bien identiques à la procédure de validation de nettoyage.

Plusieurs audits internes peuvent être effectués :

- **Audit de conformité** : vérification de la conformité des activités couvertes par le référentiel choisi (Exemple: Audit d'un nettoyage par rapport à l'instruction de nettoyage)
- **Audit d'efficacité** : vérification de l'efficacité des activités et de leurs résultats permettant d'atteindre les objectifs définis (Exemple : Audit des données du laboratoire de microbiologie par rapport à l'objectif d'obtenir du premier coup un matériel propre)
- **Audit d'adéquation** : vérification de l'adéquation du système mis en place, afin de vérifier si les exigences permettent d'atteindre les objectifs définis. (Exemple: Audit du système documentaire par rapport à l'objectif d'obtenir du premier coup un matériel propre)

Ces audits permettent également de valider la reproductibilité de la méthode notamment lors d'un nettoyage manuel mais aussi de sensibiliser les opérateurs sur leurs rôles clés dans la validation de nettoyage.

Si aucune procédure n'est rédigée sur le procédé de nettoyage à valider :

Dans ce cas, il est nécessaire d'aller sur le terrain pour comprendre comment le nettoyage s'effectue au quotidien. Une réunion avec les préparateurs, le manager, et l'assurance qualité permet de définir de manière précise la manière dont le matériel doit être nettoyé.

Cette réunion sert également de support à l'écriture de la procédure de nettoyage afin que celle-ci soit le reflet de la réalité terrain.

Une fois que la procédure sera écrite et validée, il ne sera plus possible de la modifier sans justifier les changements qui ont été effectués.

10.3 Planifier la validation

La validation des procédés de nettoyage est donc une opération destinée à établir des preuves documentées qu'un procédé de nettoyage permet d'obtenir, de manière répétitive, la même efficacité en terme de :

- Propreté visuelle (absence de trace et d'odeur)
- Propreté microbiologique (absence de contamination)
- Propreté physico-chimique (absence de résidus des agents de nettoyage, des matières premières)

La validation de nettoyage s'appuie sur le second cycle du schéma de la figure N°4 (cycle P.R.E.O) :

- **Planification** de la validation de nettoyage : En fonction du VMP (Cf. 9.2.1 Analyses documentaires)
- **Réaliser** le protocole des essais de validation
- **Evaluer** les données selon les critères d'acceptation
- **Optimiser** les essais si nécessaire

Réaliser le protocole et les essais de validation

- Le protocole de validation

Le protocole de validation s'appuie sur les prérequis précédemment décrits et doit comprendre:

- **L'objectif** de la validation du nettoyage en décrivant son but
- **Les acteurs et leurs responsabilités** dans le processus de validation

Les principaux acteurs sont :

- l'assurance qualité (rôle dans la rédaction, la validation et l'approbation de la validation de nettoyage)
- la fabrication (rôle dans l'exécution des nettoyages)
- le laboratoire d'analyse (rôle de corédacteur des protocoles, de réalisation et d'analyse des tests)
- **Le procédé de nettoyage** qui doit décrire le mode opératoire de la validation de nettoyage.
- **Les équipements à nettoyer** : Un inventaire du matériel permet de définir l'homothétie des équipements et de sélectionner l'équipement le plus représentatif pour une même famille. Pour l'équipement sélectionné, des zones à risques lui sont définies, celles-ci peuvent

correspondre à des zones de rétrécissements (coudes, becs), des zones de rétention (bouffet) et surtout à des zones où le produit est le plus difficile à nettoyer. Ces zones à risque définissent les lieux de prélèvement des échantillons pour les analyses futures.

- **La méthode de prélèvement :** Les deux méthodes de prélèvement qui sont les plus fréquemment utilisées pour la validation de nettoyage sont:
 - Par écouvillonnage : contrôle des zones difficiles d'accès (joints, vannes...) pour valider le microbiologiquement propre.
 - Par rinçage : contrôle des eaux de rinçage pour valider le chimiquement propre
- **Les tests qui seront effectués** pour valider le visuellement propre, le microbiologiquement propre et le chimiquement propre.
- **Les méthodes d'analyse** des résultats
- **Les critères d'acceptation** qui sont définis et choisis précédemment
- **La méthodologie utilisée :** La validation de nettoyage s'appuie sur la méthode des Worst Case

(WC) c'est-à-dire du pire des cas. Cela consiste principalement à identifier pour un équipement donné "**le produit**" le plus difficile à nettoyer. Si le nettoyage de l'équipement est validé pour ce produit il le sera pour les autres produits utilisés.

Pour chaque famille, le cas le plus défavorable est identifié et sert de référence pour réaliser les opérations de validation.

Cette méthode permet de réduire les coûts en diminuant le nombre d'essais de validation de nettoyage.

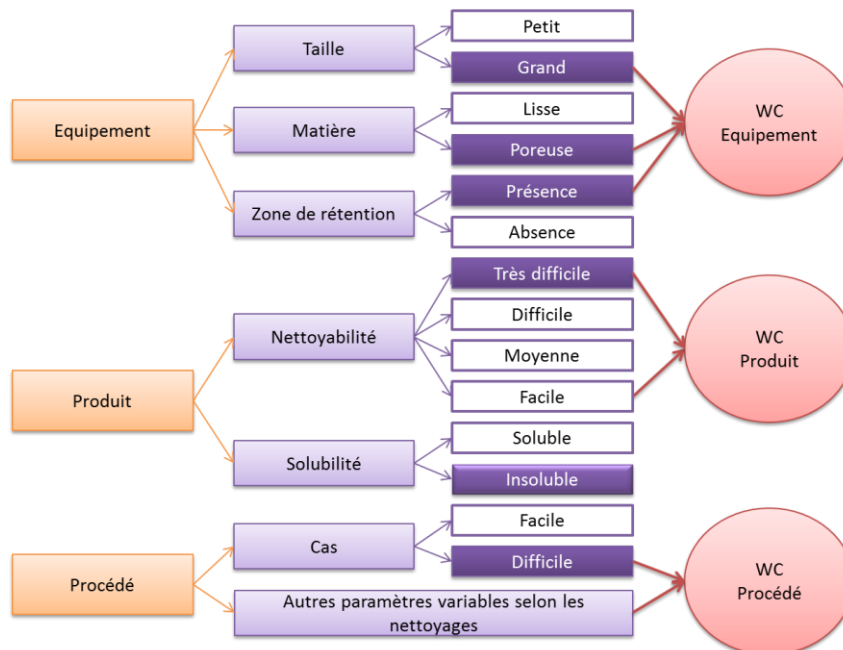


Figure 10: Critères de détermination des Worst Case [source auteur]

- **Les durées de stockage** qui correspond au temps propre (temps maximum durant lequel le matériel est toujours considéré comme propre) et au temps sale (temps maximum d'attente avant de procéder au nettoyage).

- **Les essais de validation**

Cette étape consiste, une fois le worst case et la gamme opératoire définis, à s'assurer de la répétabilité du procédé. Pour se faire, des essais consécutifs sont réalisés dans les conditions du worst case sur un équipement du même groupe. Le nombre d'essais minimum est de 3 et doivent être effectués par une personne différente afin d'assurer la répétabilité de la méthode.

A chaque essai, une fiche de tests est complétée et sera associée au rapport de validation de nettoyage.

Ces fiches de tests comprennent :

- **Le nom de la personne** qui a réalisé le nettoyage
- **La date du nettoyage**
- **Les différentes étapes du nettoyage avec les données relevées** (ex : température)
- **L'ensemble des données brutes** de l'essai de validation
- **Les documents associés** (gamme de nettoyage qui fige l'état de validation)

Ces fiches sont les preuves de la validation de nettoyage, elles doivent donc être complètes, lisibles, indélébiles et précises.

Evaluer les résultats et rédiger le rapport

L'analyse des résultats est effectuée, soit par le laboratoire analytique soit par un laboratoire prestataire, et consiste à vérifier la conformité des résultats avec les critères d'acceptation.

Il y a trois résultats possibles :

- 1** Soit l'ensemble des essais est conforme ; dans ce cas le procédé de nettoyage est validé.
- 2** Soit les essais ne sont pas tous conformes ; dans ce cas on peut avoir une validation partielle du procédé (par exemple le microbiologiquement propre peut être validé sans que le physico-chimique le soit) et des essais complémentaires devront être réalisés pour obtenir une validation complète.
- 3** Soit les essais présentent trop de non-conformités ; dans ce cas l'essai n'est pas validé.

L'analyse des résultats entraîne la rédaction du dernier document manquant au dossier de validation : **le rapport de validation**.

Ce rapport va devoir répondre à l'ensemble des exigences du protocole précédemment rédigé. Pour cela il rappellera les points clés du protocole (rappels des équipements de nettoyage, des équipements à nettoyer, de la recette de nettoyage, de la méthodologie employée, des conditions de validité du nettoyage) et devra ajouter :

- Un résumé des données brutes des résultats obtenus dans les fiches de tests
- Les déviations détectées lors du nettoyage, leurs impacts, leur état bloquant ou non pour la validation de nettoyage
- La conclusion finale et la présence ou non de réserve sur cette validation

Optimiser les essais de validation

- **En début de validation : Essais préliminaires**

Cette étape consiste à réaliser plusieurs essais dit « préliminaires », ceci dans le but de définir le worst case et d'optimiser le procédé de nettoyage et sa mise en œuvre.

Au cours des essais préliminaires, la gamme de nettoyage peut être modifiée de façon manuscrite, en notant les opérations réalisées, dans le but d'obtenir un résultat visuellement propre (celui-ci devra être visé et daté par le service qualité).

- **En cours de validation : Gestion des anomalies et déviations**

Dans le cas d'une non-validation ou d'une validation partielle, des fiches anomalie ou de déviation vont être déclarées. L'ouverture de ces fiches va entraîner une analyse des causes afin de déterminer l'origine du problème (la cause racine) et d'optimiser les essais de validation. Ceci dans le but d'obtenir la validation complète du procédé.

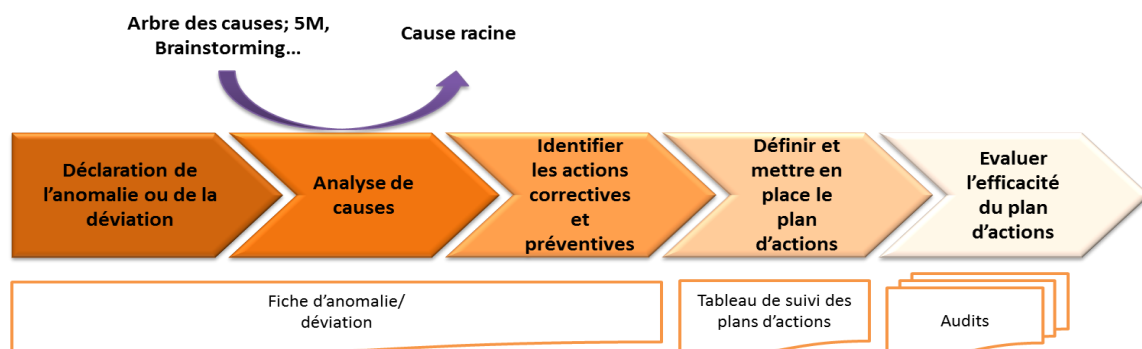


Figure 11: Gestion des fiches d'anomalie ou de déviation [source auteur]

10.4 Agir et Capitaliser

Agir pour démontrer sa performance, sa reproductibilité et sa fiabilité dans la méthode choisie

▪ *Quotidiennement*

Nous avons vu précédemment que la validation de nettoyage est dynamique et n'est pas acquise pour toute la durée de vie de l'équipement. En effet, au quotidien un procédé de nettoyage validé peut rapidement être obsolète. Cette obsolescence peut être liée à :

- Un changement de produit (nouveau produit)
- Un changement de l'équipement total ou partiel (pièces critiques)
- Un équipement qui n'est plus qualifié
- Un changement de paramètre dans le procédé de nettoyage (ex: température de l'eau)
- Un changement de désinfectant ou de détergent
- Une mauvaise réflexion du protocole
- L'apparition d'un nouveau Worst Case

C'est pourquoi il est nécessaire d'être informé de tout changement lié à la validation du procédé de nettoyage et de suivre les éléments critiques qui entraîneraient la perte du maintien de l'état validé.

Pour cela des outils peuvent être utilisés comme:

- L'analyse de risque des éléments critiques d'un équipement
- Des formulaires de suivi des changements

▪ *Annuellement*

Dans la validation de nettoyage l'étape qui consiste à maintenir un état validé du procédé de nettoyage s'appelle la revalidation. Celle-ci consiste à effectuer une surveillance annuelle du procédé de nettoyage.

Le maintien de l'état validé se base sur la validation d'un essai en s'appuyant sur les documents qui ont servi à la validation initiale, c'est-à-dire la procédure et le protocole.

Mais l'état validé est également prononcé sur la base d'une revue, des réclamations, des déviations et des résultats hors spécifications liés aux procédés de nettoyage.

Au cours de cette revue la nécessité de mettre à jour ou revalider certains éléments est évaluée afin d'assurer et d'apporter la preuve du maintien de l'état validé. À la vue des résultats obtenus, l'état de validation est maintenu ou non.

Capitaliser en améliorant l'existant et en communiquant : Gestion documentaire

Lors d'une validation de nettoyage, les documents existants peuvent être modifiés ou être supprimés dans un but d'amélioration continue et plus particulièrement de passer d'une étape de contrôle à une étape supplémentaire dans la maîtrise du processus.

Ces modifications concernent principalement le système documentaire et peuvent provenir de réflexion lors de réunions, lors d'essais mais peuvent aussi venir d'erreurs qui ont été soulevées. Au niveau du système documentaire, un historique des modifications permet de voir l'amélioration entre l'état initial du document et ce qu'il est devenu.

Assurer une veille documentaire permet d'assurer une meilleure traçabilité de l'information, du travail accompli et est la preuve de l'amélioration continue. Elle assure également le rôle de communication auprès du personnel concerné par les modifications.

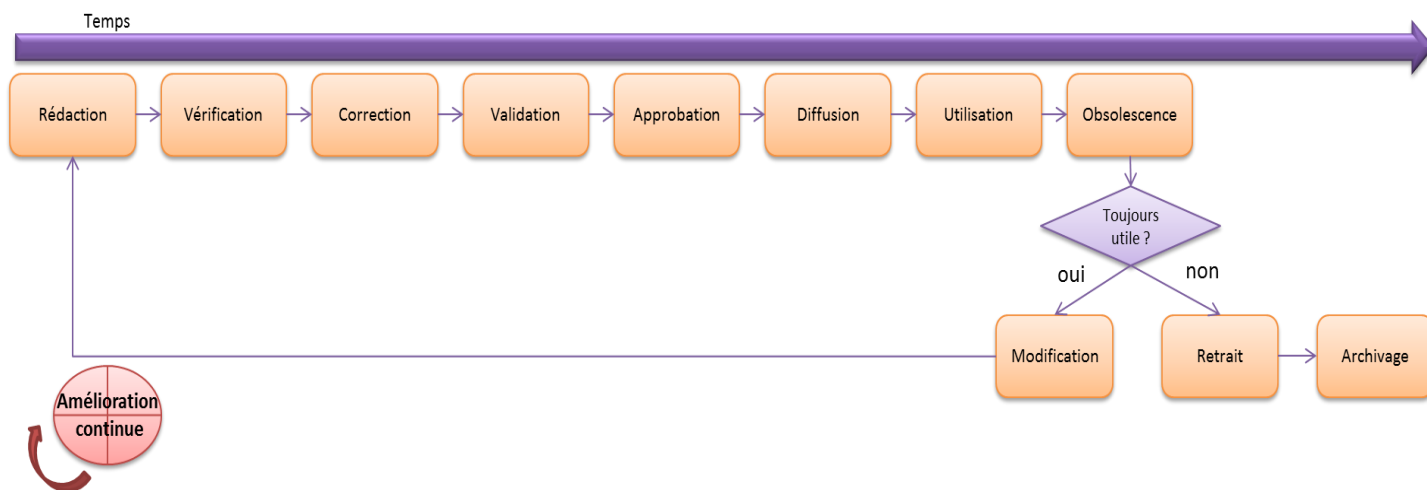


Figure 12: Cycle de vie d'un document [source auteur]

10.5 Logigramme

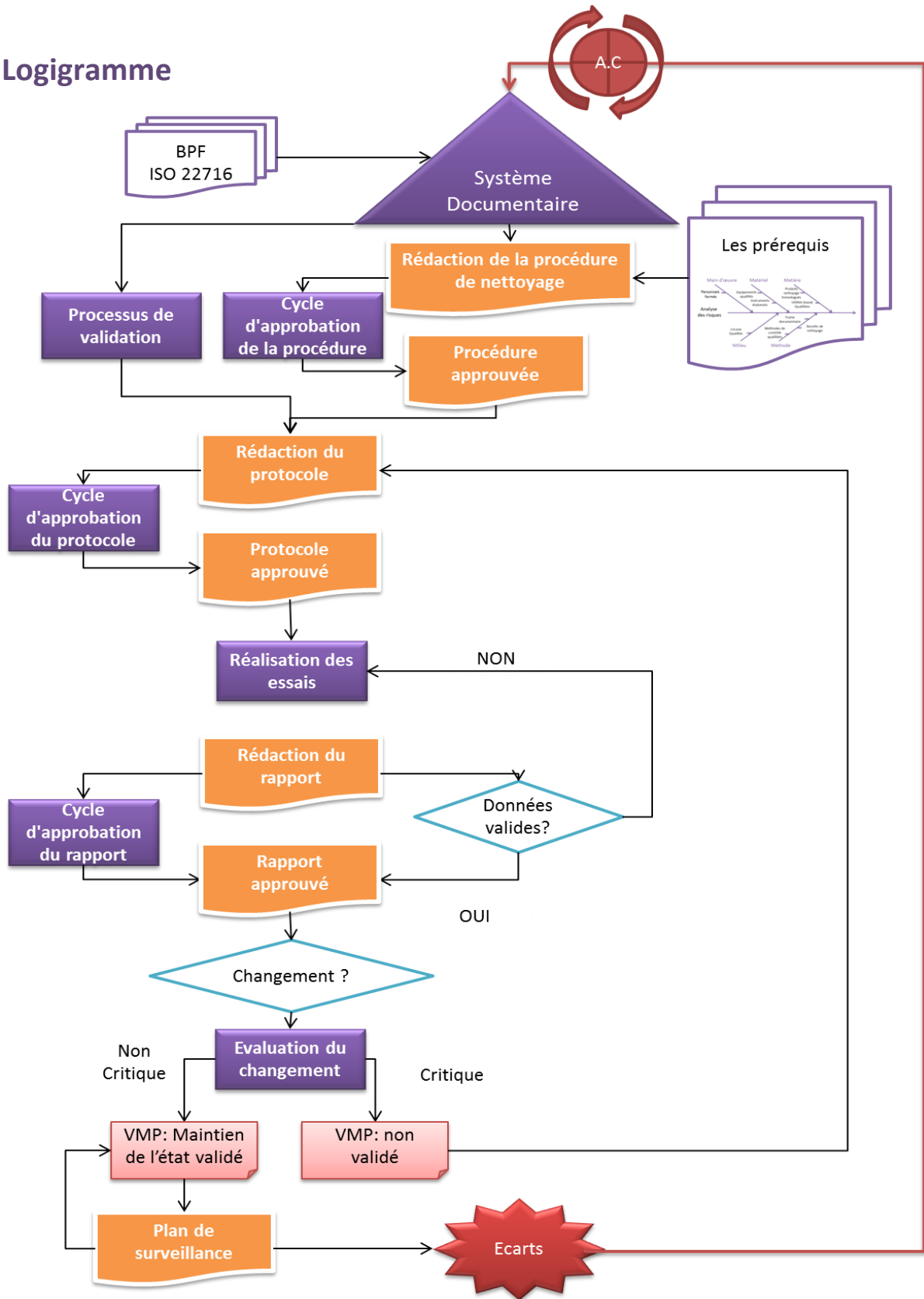


Figure 13: logigramme de la démarche de validation du nettoyage [source auteur]

11. CHAPITRE 3 : RESULTATS

11.1 Application à un cas concret : la validation de nettoyage des fondoirs mobiles

Problématique

D'après le VMP, les fondoirs mobiles du site font partie des équipements pour lesquels il n'existe pas de preuve documentée de l'efficacité de nettoyage. Dans un contexte d'inspection mais aussi pour vérifier que le nettoyage des fondoirs mobiles est bien maîtrisé, le projet de validation de nettoyage de ces équipements a donc été engagé.

Afin d'éviter des coûts trop onéreux et un délai de validation trop long, il a été décidé d'effectuer une validation de nettoyage en groupant l'ensemble des fondoirs mobiles. De plus, les fondoirs mobiles interviennent dans de nombreux procédés de fabrication ce qui rend la validation de nettoyage produit par produit difficilement réalisable.



Figure 14: Présentation d'un fondoir mobile utilisé pour la production de produit de soins [source auteur]

L'objectif est donc d'apporter les preuves documentées que le procédé de nettoyage des fondoirs mobiles est capable de nettoyer et de désinfecter de manière efficace et reproductible l'ensemble des fondoirs mobiles.

Ce projet fait intervenir la responsabilité de plusieurs secteurs :

- l'assurance qualité
- la fabrication
- le laboratoire microbiologique
- la salle de lavage

Analyse documentaire

- De la procédure de nettoyage des fondoirs mobiles

L'ensemble du procédé de nettoyage des fondoirs mobiles est discuté lors de la réunion entre le responsable de la salle de lavage, les laveurs et le responsable du laboratoire.

Il s'agit d'un nettoyage 100% manuel, avec 6 étapes :

- Prélavage (eau adoucie chaude)
- Nettoyage (eau adoucie chaude + détergent) avec brossage des parois, de l'agitateur et nettoyage de la vanne de fond par un goupillon
- Rinçage à l'eau adoucie chaude
- Désinfection par la station de désinfection
- Rinçage à l'eau adoucie chaude
- Séchage

Suite à cette réunion la procédure de nettoyage est mise à jour avec le procédé de nettoyage des fondoirs mobiles.

- Des prérequis

L'ensemble des prérequis essentiels à la validation de nettoyage sont ensuite vérifiés et sont représentés dans le schéma ci-dessous :

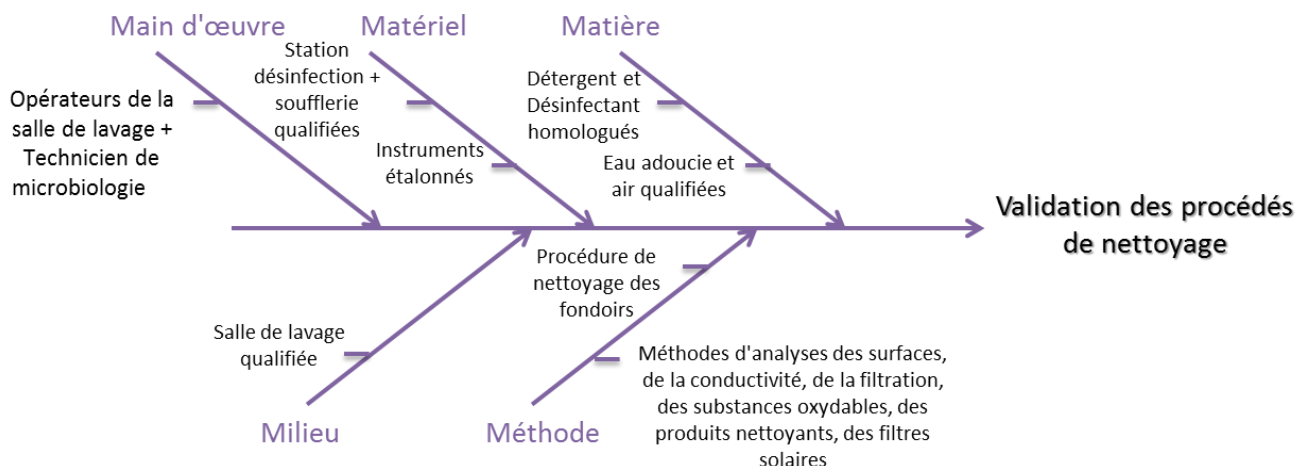


Figure 15: Application de la méthode 5M pour valider les prérequis [source auteur]

Après les avoir énuméré, il est nécessaire de les valider. Tous sont validés sauf deux prérequis qui ont nécessité soit une investigation soit des actions supplémentaires pour pouvoir s'engager dans la validation de nettoyage :

- La formation des opérateurs pour le nettoyage des fondoirs mobiles n'est pas formalisée :
La validation de la formation de l'opérateur a donc été validée en s'appuyant sur la fiche de poste et à sa prise des connaissances des procédures (notamment la procédure de nettoyage des équipements en salle de lavage).
- La qualification de la station de désinfection est absente : Celle-ci a été effectuée dans le but de vérifier la bonne quantité de désinfectant délivrée par la station de désinfection.

Analyse des pratiques

Un audit de conformité du nettoyage d'un fondoir mobile est effectué pour trois raisons :

- Vérifier que la procédure de nettoyage des fondoirs mobiles est bien respectée et qu'il n'y a pas de dérive dans la pratique quotidienne du nettoyage. Mais aussi vérifier que la procédure est bien écrite et qu'il ne manque pas d'étape ou de détail important.
- Rappeler aux opérateurs leurs rôles dans la validation de nettoyage et l'importance d'avoir une pratique standardisée.
- Faciliter la rédaction du protocole de validation des fondoirs notamment pour visualiser le matériel à nettoyer (les zones à risques et les parties démontables des fondoirs) et comprendre d'avantage les étapes du procédé de nettoyage.

Rédaction du protocole de validation

Le but de ce protocole est de décrire de manière précise et détaillée, le déroulement de la validation de nettoyage des fondoirs mobiles.

L'identification des WC :

La stratégie employée décidée, est basée sur l'identification des worst case, ainsi pour la validation de nettoyage des fondoirs mobiles 3 worst case sont identifiés :

- **WC Equipement :** Celui-ci est déterminé lors de la réunion de validation de nettoyage suite à la réalisation d'un inventaire des fondoirs mobiles utilisés en fabrication. Le fondoir sélectionné est celui qui a la contenance la plus grande et qui possède une vanne de fond non démontable car ces 2 critères font qu'il sera plus difficile à nettoyer qu'un autre.
- **WC Produit :** Celui-ci est déterminé en fonction de l'expérience des préparateurs, des laveurs, du responsable process et du responsable du secteur fabrication. Après analyse

c'est la phase d'un produit UV qui est choisi en WC car celui-ci contient des oxydes de zinc et des filtres solaires qui sont très difficiles à nettoyer.

WC Procédé : Celui-ci est déterminé suite à l'analyse des pratiques en salle de lavage.

En effet la forte consommation d'eau peut entraîner des variations de température, c'est pour cela que la validation de nettoyage est effectuée avec de l'eau froide. Si le nettoyage est validé avec de l'eau froide, l'eau chaude ne pourra être que favorable à l'efficacité du nettoyage.

Les points de prélèvements :

En accord avec le responsable de l'assurance qualité et le technicien de microbiologie, les points de prélèvement correspondent aux zones critiques de l'équipement. Ces zones critiques sont les zones identifiées comme étant les zones les plus difficiles d'accès pour le nettoyage et sont identiques pour l'ensemble des fondoirs mobiles.

3 zones critiques sont identifiées :

- Les parois : car c'est la surface la plus grande à nettoyer, le risque est d'avoir un nettoyage non homogène.
- La vanne de fond : car c'est la zone la plus basse de l'équipement avec une forte concentration de produit. Par conséquent c'est une zone où par gravité les particules peuvent se retrouver piégées.
- L'hélice : car elle présente de nombreux recoins difficiles à nettoyer.

Les méthodes de prélèvements :

Afin d'identifier les germes et récupérer les traces potentielles de produit cosmétique ou de produit nettoyant restés après nettoyage et séchage des fondoirs mobiles, il est nécessaire d'utiliser des méthodes de prélèvement efficaces.

L'analyse des différentes méthodes de prélèvement est réalisée en amont par l'assurance qualité centrale, et existe depuis les débuts de la validation de nettoyage.

Cette analyse précise que :

- L'écouvillonnage est le moyen de prélèvement le plus adapté pour identifier la présence de contamination.

- La récupération des eaux de rinçage est la plus adaptée pour la recherche de traces et aussi pour les zones difficiles d'accès.

Ainsi pour un essai de validation : 3 écouvillonnages sont réalisés sur les 3 zones à risque et 20L d'eau de produit sont utilisés pour l'analyse des eaux de rinçage.

Les analyses et leurs critères d'acceptation :

Les méthodes d'analyses pour la validation de nettoyage des fendoirs mobiles sont sélectionnées sur les critères de choix suivants:

- Des exigences réglementaires
- Des moyens disponibles sur site (utilisation des méthodes d'analyses utilisées en routine par le laboratoire et validées par l'entreprise)
- De la précision des méthodes à détecter les particules souhaitées afin de garantir la spécificité, la sensibilité, l'exactitude et la durée d'exécution de l'analyse
- De faciliter la mise en œuvre de la méthode

Pour les analyses microbiologiques deux méthodes sont choisies :

- Méthode de contrôle microbiologique par filtration des eaux de rinçage
- Méthode de contrôle des surfaces

Pour les analyses physico-chimiques trois méthodes sont choisies :

- Méthode de la conductivité
- Méthode de recherche des substances oxydables par titration
- Méthode de recherche des traces de produits nettoyant par HPLC, par titrage, par bandelette

Ces méthodes sont soit quantitatives soit qualitatives et sont comparées aux critères d'acceptation présentés dans le tableau ci-dessous.

Tests	
Contrôle visuel et Contrôle des surfaces	Trace SO ou particule
	Trace d'odeur
	Microbiologie de surface 2 prélèvements selon les zones à risque
Contrôle des eaux de rinçage	Contrôle de la conductivité
	Analyse de la microbiologie par filtration
	Recherche des substances oxydables
	Détergent
	Désinfectant (méthode par bandelette)
	Désinfectant (méthode par HPLC)
	<i>Recherche de filtres solaires</i>

Tableau 3: Les critères d'acceptation utilisés pour la validation de nettoyage des fondoirs mobiles [source auteur]

Déroulement des essais, optimisation et validation :

Un premier essai est effectué avant la validation finale du protocole. Cet essai est dit "préliminaire" car il permet d'optimiser le protocole en soulevant trois points d'amélioration :

- La validation du temps propre : en effet il est important de définir ces durées de manière optimale car un matériel qui dépasse ce temps ne pourra pas être utilisé avant d'être à nouveau nettoyé. Les fondoirs mobiles sont des équipements utilisés quotidiennement, la validation du temps propre est donc effectuée sur le temps d'un week-end.
- La validation du temps sale : Ce temps correspond au temps d'attente avant nettoyage. Il était initialement fixé à 5min, il est irréaliste car des fondoirs peuvent attendre plus de 5 min dans le SAS avant d'être lavés. Ce temps est donc allongé à 30min.
- Le nombre de zones à risques qui au départ n'étaient que 2 sont passées à trois après cet essai avec ajout de l'hélice (élément majeur du fondoir mobile et au cœur du produit cosmétique lors de la fabrication).

Après finalisation du protocole et validation par l'ensemble des parties concernées, les essais sont réalisés par le technicien du laboratoire de microbiologie.

Bien que la réglementation n'exige que 3 essais consécutifs pour la validation du nettoyage, 4 essais sont réalisés pour valider la reproductibilité d'un nettoyage 100% manuel.

Il faut savoir que la validation de nettoyage est un processus qui peut être très long car il dépend de nombreux facteurs:

- le temps d'analyse des résultats (un mois de délai environ pour les analyses choisies).
- la fréquence de fabrication du produit choisi identifié comme WC (pour les fondoirs mobiles, la prochaine fabrication est prévue en Septembre). Il est donc décidé de réévaluer le WC produit pour identifier un nouveau WC avec des délais de fabrication plus courts.
- la disponibilité de l'équipement (pour un temps propre qui doit être validé à 1 mois, cela signifie que les prélèvements seront réalisés un mois après le nettoyage et par conséquent que l'équipement ne peut pas être utilisé entre temps).

Afin de présenter l'analyse des résultats, un tableau de synthèse (ci-dessous) est et sera complété au fur et à mesure des 4 essais de validation.

L'essai préliminaire n'est habituellement pas représenté dans ce tableau, il est ajouté uniquement dans le but d'avoir une vision concrète des résultats obtenus.

		EP	Test 1	Test 2	Test 3	Test 4
Identification du Nettoyage	Date	03/05/2016				
	Semi-ouvré	3015477				
Etape 1: Suivi du lavage		Temps sale en nb de jours	5 min			
Etape 3: Contrôle visuel et Contrôle des surfaces	<i>Contrôle des surfaces</i>	Absence de traces SO ou particule	C			
		Absence d'odeur	C			
		Analyse de la microbiologie par filtration	0 ufc			
		Contrôle de la conductivité	0.81			
		Recherche de substances oxydables	C			
	<i>Recherche de traces des produits nettoyants</i>	Détergent	C			
		Désinfectant (bandelette)	C			
		Désinfectant (HPLC)	C			
	Total (détergents +désinfectants)		C			
	<i>Recherche de filtres solaires</i>	Filtres solaires	C			
		Total (filtres solaires)		C		
Résultat final	Conformité globale	C				
	Si non-conformité: N° fiche de déviation	Na				

Tableau 4: Résultats pour la validation de nettoyage des fondoirs mobiles [source auteur]

Rédaction du rapport et création du dossier de validation :

La rédaction du rapport est de la responsabilité du service de l'assurance qualité, celui-ci est rédigé lorsque les 4 essais de validation ont apportés les preuves suffisantes de l'efficacité et de la reproductibilité de la méthode, avec 100 % de conformité.

Ce rapport est validé par l'ensemble des responsables participant à la démarche de validation de nettoyage puis diffusé aux personnes concernées pour information et application.

Le statut du nettoyage est alors modifié dans les VMP et passe d'un statut non validé à un statut validé.

Le dossier de validation est alors construit avec les éléments suivants :

- Procédure détaillée décrivant la méthode ou la recette ainsi que les paramètres choisis
- Documents de suivi
- Méthodes analytiques et leur validation
- Protocole de validation
- Protocole de prélèvement
- Feuilles de tests et résultats ainsi qu'un résumé associé
- Rapport de validation
- Fiches de déviation
- Changes control (futurs)

Ce dossier fige l'ensemble des paramètres fixés initialement par la procédure de validation, tout changement ou modification de gamme entrainera un change control qui devra à son tour être évalué comme impactant ou non pour la validation du nettoyage des fondoirs mobiles.

11.2 Résultats globaux

Pour rappel, la problématique définie initialement dans le chapitre I, est de diminuer le nombre d'écarts obtenus suite à l'inspection à blanc FDA de Février 2016 dans le but d'avoir une meilleure maîtrise des procédés de validation de nettoyage en apportant des preuves documentées et validées par les autorités compétentes.

Grâce à la méthode détaillée dans le chapitre 2 et à son application aux différents protocoles de validation de nettoyage, l'ensemble des écarts FDA sont clôturés.

Ainsi, dans le tableau ci-dessous sont représentés les écarts initialement observés et les actions apportées.

Revue des écarts FDA :

N°	Ecart	
1	Les rapports de validation de nettoyage du matériel en salle de lavage ne font pas référence au protocole et ne permettent pas d'avoir une vision globale des tests réalisés (stand alone document).	<p>Les rapports de validation sont améliorés, une nouvelle version du rapport est créée avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Un descriptif plus complet et précis de la méthodologie utilisée. -Un tableau de synthèse comprenant l'ensemble des données brutes des analyses effectuées pour avoir une vision globale des résultats obtenus. <i>Cf. Tab N°4</i> -Une conclusion détaillée reprenant les objectifs du protocole
2	L'ensemble des procédés de nettoyage en salle de lavage n'a pas de dossier de validation pour apporter la preuve documentée de l'efficacité du nettoyage.	<p>Un nouveau dossier de validation des procédés de nettoyage est construit avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un nouveau protocole de validation: une trame est élaborée pour les nouveaux procédés de validation. Pour les protocoles déjà rédigés, les informations manquantes sont ajoutées dans le rapport de validation. - Une fiche de test détaillée: une nouvelle trame est également élaborée pour permettre une meilleure traçabilité des données brutes des essais. Pour les anciens essais, le tableau de synthèse décrit dans l'écart N°1 est utilisé. - Un rapport de validation complet et précis avec le tableau de synthèse et une conclusion détaillée

Tableau 5: Améliorations apportées pour répondre aux écarts FDA [source auteur]

Toutes ces améliorations sont apportées grâce à la démarche de validation de nettoyage et aux missions effectuées en parallèles qui sont développées très succinctement dans ce sujet et qui concerne:

- Les audits internes d'efficacité, plusieurs audits sont réalisés en parallèle pour valider l'ensemble des rapports de validation de nettoyage
- La repronciation de l'état qualifié des équipements est également effectuée en parallèle de la validation de nettoyage notamment pour d'autres équipements non détaillés dans cette étude qui sont les machines de fabrication des produits de soins.

Cette méthode permet également de faire évoluer l'état de validation des procédés de nettoyage présents dans le VMP. Une représentation extrapolée sous forme de diagramme de l'état de validation des procédés de nettoyage entre le début du stage et la fin du stage est montrée ci-dessous.

Revue du nombre de procédés de nettoyage validés :

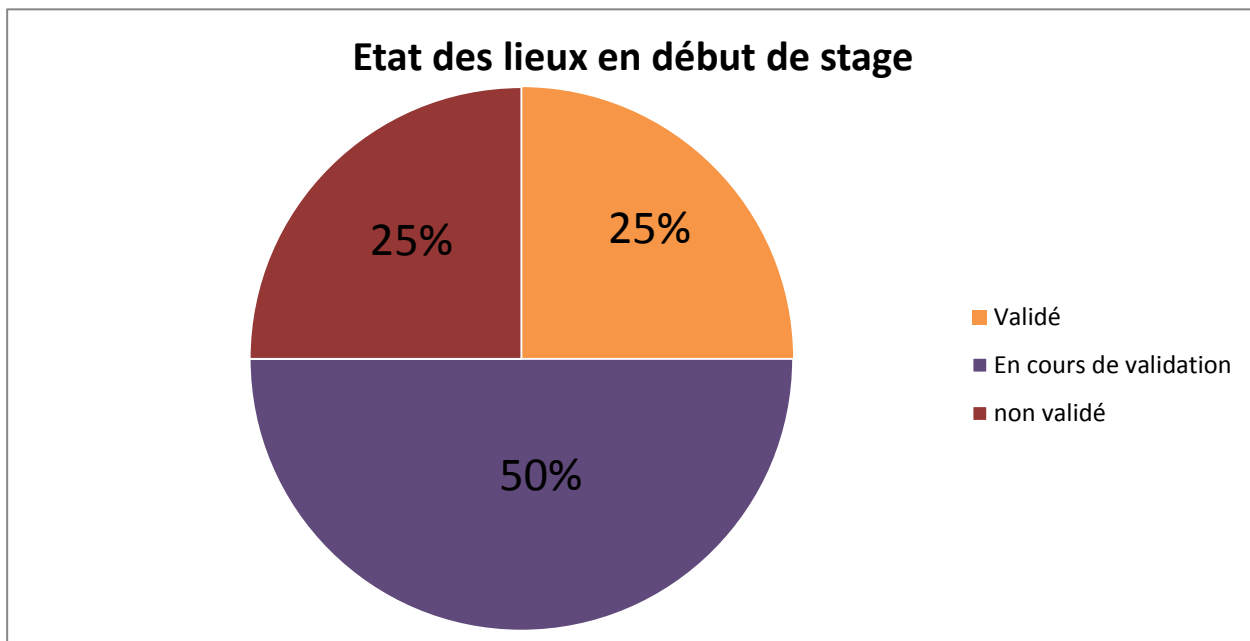


Figure 16: Etat des lieux de la validation de nettoyage des procédés en début de stage [source auteur]

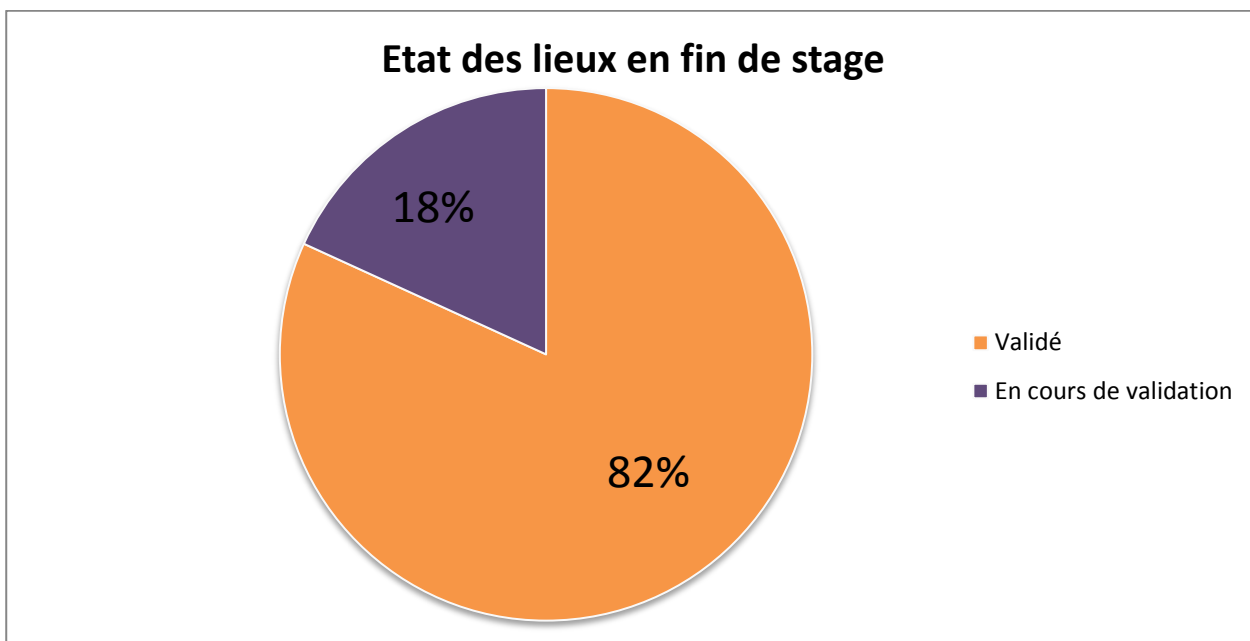


Figure 17: Etat des lieux de la validation des procédés attendus à la fin de stage [source auteur]

12. CONCLUSION

L'obligation pour les industriels de la cosmétique à répondre à la fois aux exigences réglementaires pharmaceutiques et cosmétiques implique la maîtrise de la validation de nettoyage afin de prouver son efficacité, sa reproductibilité et son contrôle.

Ce projet a donc nécessité d'étudier ces exigences réglementaires mais surtout d'analyser de manière approfondie la démarche de validation de nettoyage afin d'en comprendre les points essentiels et critiques pour ensuite y apporter les améliorations nécessaires.

Au final, ce projet a permis de faire évoluer la démarche de validation de nettoyage d'un état de contrôle à un état de maîtrise notamment en améliorant l'ensemble du système documentaire associé mais aussi en validant plusieurs dossiers de validation de nettoyage. L'état de maîtrise permet alors d'apporter les réponses attendues aux écarts initialement soulevés par l'audit FDA.

De manière plus générale, la démarche appliquée ici pour améliorer les pratiques dans la validation de nettoyage pourra être transposée à d'autres validations de nettoyage en interne mais aussi être adaptée par d'autres entreprises en fonction de leurs spécificités ou de leurs exigences.

D'un point de vue plus personnel, ce sujet m'a permis de finaliser ma formation en développant mes compétences dans les 4 domaines qui correspondent aux 4 objectifs du master.

En effet, il m'a permis de développer mes aptitudes d'adaptation à un environnement de travail inconnu en développant mes compétences techniques sur les équipements utilisés en cosmétique. J'ai pu également développer mes compétences en gestion de projet et communication pour mettre en place une démarche qualité efficace.

13. BIBLIOGRAPHIE

Sites

[1] "Chiffres clés", en ligne, disponible Site internet de Cosmécic-valley, www.cosmetic-valley.com. Consulté en Mars 2016

[2] "Rapport d'activité 2014- Marché cosmétique", en ligne, disponible sur www.loreal-finance.com. Consulté en Avril 2016

[3] "Réglementation des produits cosmétiques – Questions/réponses du 11/04/2016", en ligne, disponible sur www.ansm.sante.fr. Consulté en Avril 2016

[4] "Réglementation des cosmétiques - faq", en ligne, disponible sur www.afnor.org Consulté en Avril 2016

[5] "Semaine-industrie - activites-industrielles - beaute-cosmetique", en ligne, disponible sur www.entreprises.gouv.fr. Consulté en Avril 2016

Thèses :

[6] A. Barricault, « Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique d'un projet de changement de nettoyage d'agent de nettoyage », U.F.R des Sciences Pharmaceutiques de Bordeaux, Diplôme d'état de docteur en pharmacie, réf n°121, novembre 2014. Consulté en Mars 2016

[7] C. Bolzan, « La validation de nettoyage en industrie pharmaceutique : validation des prérequis, principe et application au cas particulier d'une centrale de pesées », Université Henri Poincaré-Nancy 1, Diplôme d'état de docteur en pharmacie, décembre 2008. Consulté en Mars 2016

Textes réglementaires :

[8] Norme, « NF EN ISO 22716 Cosmétiques - Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) - Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication ». Afnor, www.afnor.org, 01-janv-2008. Consulté en Mars 2016

[9] Texte réglementaire, « Code de la santé publique, Article L5131-1 ». Legifrance, www.legifrance.gouv.fr, Consulté en Avril 2016

[10] Texte réglementaire, « Décision du 4 décembre 2015 relatif aux bonnes pratiques de fabrication ». Legifrance, www.legifrance.gouv.fr, Consulté en Mars 2016

[11] Texte réglementaire, « Guide to inspections of validation cleaning processes ». FDA, www.fda.gov, Consulté en Avril 2016

[12] Texte réglementaire, « Règlement (CE) n°1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, Parlement européen ». Publié dans le Journal Officiel de l'Union Européenne du 22 décembre 2009 (L342/59 à L342/209). Consulté en Avril 2016