

République Algérienne Démocratique et Populaire

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique**

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB BLIDA - 1



FACULTÉ DE MÉDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Thèse d'exercice

**PRESENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Évaluation des risques liés à la fabrication et au contrôle des produits cytotoxiques et hautement actifs

Session : Septembre 2021

Présentée par :

- MAMMAR BASSATA Amel
- OUIFI Warda
- IDOUGHI Djida

Sous la direction de :

- | | |
|--|--------------|
| ▪ Dr. BOUCHACHIA. H, Assistant en chimie analytique | Promoteur |
| ▪ Dr. ABDAT. M, Directeur technique de l'unité d'oncologie | Co-promoteur |
| Hikma pharma Algerie | |

Devant le jury :

- | | |
|---|--------------------|
| ▪ Pr.BENAZIZ. O, maître de conférences A en pharmacie galénique | Présidente du jury |
| ▪ Pr.CHERIF. R, maître de conférences A en chimie analytique | Examineur |
| ▪ Dr.DJELLOULI. S, maître assistant en pharmacologie | Examineur |
| ▪ Dr. BOUCHACHIA. H, Assistant en chimie analytique | Promoteur |

Remerciements

Louange à Allah le Clément et le Miséricordieux,

On remercie tout d'abord Allah le tout puissant pour sa grâce de la foi et pour nous avoir aidées à élaborer ce travail.

Nos sentiments de reconnaissance vont en second lieu à nos chers parents pour tout ce qu'ils ont fait pour nous.

On voudrait également remercier sincèrement les membres du jury **Pr. Benaziz. Ouarda**, **Pr. Chérif. Redouane** et **Dr. Djellouli. Salim** qui nous ont fait l'honneur d'évaluer ce travail et de l'enrichir par leurs propositions.

On tient ensuite à remercier notre promoteur **Dr. Bouchachia Hamza** pour sa proposition de ce thème exceptionnel, son encadrement sans faille, son soutien moral, sa rigueur au travail, ses compétences, ses multiples conseils ainsi que sa clairvoyance qui nous ont été d'une aide inestimable.

Nos vifs remerciements au chef du département de pharmacie **Pr. Benaziz Ouarda** ainsi qu'aux enseignants des différents cycles d'études qui ont contribué à notre formation de qualité. Qu'ils trouvent ici notre profond respect.

On voudrait également adresser nos remerciements à notre co-promoteur, le directeur technique de l'unité d'oncologie de hikma pharma Algérie, **Dr. Abdat Mohamed** de nous avoir accueillies, d'avoir facilité notre intégration au sein de l'équipe de travail et qui, sans son dévouement et son investissement notre stage pratique n'aurait atteint ses objectifs.

On remercie le responsable d'assurance qualité **Monsieur Meghenem Taher**. Son aide, sa disponibilité et ses qualités humaines nous ont profondément touchées.

Sans oublier tout le personnel du laboratoire hikma sans exception, pour leur chaleureux accueil, leur réceptivité et de nous avoir fait bénéficier de leur expérience.

Nos remerciements vont également à nos proches et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre profonde gratitude...

Dédicaces

À la mémoire des défunts, Grand-mère **Derder Yamina** que je n'ai jamais connue.
Grands-parents **Derder Ali** et **Mammar Bassata Yahia**, pour leur éducation, leur sagesse, leur bravoure et leurs valeureux conseils légués ; qu'Allah leur accorde son infinie miséricorde.

À ma grand-mère adorée **Beghal Zineb**, la lumière et la Baraka de la famille, pour toutes ses prières, sa bénédiction, sa tendresse, et son humour qui me comble de bonheur; qu'Allah t'accorde santé et longue vie.

À mes **chers parents**, je vous dois tout et je ne saurai jamais vous le rendre assez. Pour tout ce que vous avez fait pour moi, votre amour et vos sacrifices, vous m'avez inculquée les principes et les bonnes manières, toujours là à me soutenir et à m'encourager depuis ma tendre enfance, à me forger sur la foi, la volonté et la persévérance. Vous avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Vous êtes mon meilleur exemple et ma fierté, je vous aime du plus profond de mon cœur, qu'Allah vous protège et vous garde pour moi.

À mon cher grand frère aîné **Anes**, mon héros et mon bras droit, tu es toujours là avec ta bonté qui rayonne à m'apporter de la bonne humeur, de la ténacité et de la confiance. Tu m'as constamment fait preuve de générosité et d'aide.

À mon cher grand frère **Amine**, mon exemple et ma source d'inspiration. J'ai suivi tes pas car tu es ma lueur d'espoir et d'optimisme. À mon tour maintenant de te dire, que dès le début tu m'as comblée de savoir, de lucidité, d'aide précieuse et de conseils clairs. Ton expérience m'a guidée et enrichie. Tu ne cesses de m'honorer jour après jour.

Qu'Allah vous préserve mes frères, vous offre tout ce qu'il y a de meilleur et vous agrée de ses bienfaits.

À mes belles sœurs **Ryma** et **Hiba**, pour leur amabilité, leur gentillesse, leur soutien moral et leur dévouement.

À mes chères amies **Warda** et **Djida**, pour les merveilleux moments passés ensemble, jonchés de joie et de déprime, d'éclats de rires et de pleurs, de folies et de sagesse, de soutien et d'entraide, d'encouragement et d'endurance, de complicité et de compassion. Que notre sincère amitié soit éternelle.

À mes chers amis, et à tous les étudiants en Pharmacie de la promo 2015/2021.

À tous mes enseignants des différents cycles.

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet voit le jour.

À tous ceux que j'ai omis de citer.

Je dédie ce travail...

MAMMAR BASSATA Amel

Dédicaces

Toutes les paroles, toutes les expressions ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient suffisant pour exprimer la gratitude, l'amour, le respect et la reconnaissance.

Aussi, c'est tout simplement que je dédie ce modeste travail à ...

A la mémoire des défunts **ma chère tante Leila**, ce travail est dédié à la plus gentille femme au monde, décédée trop tôt, qui m'a toujours poussée et motivée dans mes études. J'espère que ce monde apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance. Puisse Dieu, le très haut, l'avoir en sa sainte miséricorde !

A mes **chers parents**, aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour tous les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Vous étiez toujours là à mes côtés, je vous remercie pour tout le soutien, l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le tout puissant, vous accorde santé, bonheur et longue vie.

À mes chers frères **Akram et Karim**, À ma chère sœur **Narimene**,

Ma source de joie, d'énergie positive, d'espoir et de motivation. Pour leur amour et leur soutien, qu'ils trouvent ici l'expression de ma haute gratitude.

A ma chère cousine **SARA**, merci énormément pour ton soutien plus que précieux, ta présence toujours à mes côtés, ton encouragement infini. Merci pour ton grand cœur, toutes tes qualités qui seraient trop longues à énumérer, que Dieu te garde pour moi.

Aux membres de la famille **OUIFI et BELKACEMI**, que je ne pourrais nommer de peur d'oublier quelqu'un. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon attachement et mes affections les plus sincères.

A mes chères amies **AMEL ET DJIDA**, Je vous dédie ce travail en hommage à tous les moments agréables, inoubliables que nous avons vécu ensemble tout le long de notre cursus, veuillez trouver l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur, et de bonne santé.

À mes chers amis, et à tous mes collègues de la promo 2015/2021.

À tous mes enseignants des différents cycles.

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour la réalisation de ce travail.

Je vous remercie énormément !

OUIFI Warda

Dédicaces

À mes chers **parents** :

Ceux qui m'ont doté d'une éducation digne, quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point vous remercier comme il se doit. Votre présence à mes côtés a toujours été ma source de force. Merci pour votre confiance et surtout pour votre patience durant toutes ces années d'études.

À mon cher frère **Mohand** et ma chère sœur **Chahra** :

Qui m'ont toujours encouragée et soutenue tout au long de mes études. Que Dieu les bénisse et les protège.

À mon grand-père **Omar** et mes grands-mère **Taklit** et **Yakout** :

Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs. Que Dieu vous accorde une longue vie et une bonne santé.

À la mémoire de mon grand père décédé **Ouali**, Que ton repos soit doux,
Nous ne t'oublierons jamais.

À mon cher tonton **Rabah**:

Merci pour sa générosité légendaire qui m'a permise d'étudier dans les meilleures conditions, pour son amour inconditionnel, merci pour tout !

À ma chère tante **Malika** :

Pour son soutien moral, ses conseils précieux et supports dans les moments difficiles tout au long de mes études.

À mes **oncles**, mes **tantes**, mes **cousins**, **cousines**, à toute **ma famille** et mes proches sans exception.

À mes chères **Amel** et **Warda** :

Merci pour votre courage, patience, et compréhension tout au long de ce projet. Je vous souhaite tout le succès pour l'avenir.

À tous mes amis de la promo 2015/2021, en particulier **Asma** et **Imene**

À tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

Je dédie ce travail...

IDOUGH I Djida

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	II
DEDICACES	III
TABLE DES MATIERES	VI
LISTE DES TABLEAUX	XI
LISTE DES FIGURES.....	XII
LISTE DES ANNEXES	XIII
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XIV
INTRODUCTION GENERALE.....	I
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	
ICHAPITRE I : LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ...	2
I.1 GESTION DE LA QUALITE	2
I.2 LA QUALITE.....	2
I.3 ASSURANCE QUALITE	2
I.3.1 Définition selon ISO 8402 :1994.....	2
I.3.2 Définition selon les BPF	2
I.3.3 Définition selon ISO 9000 : 2000.....	3
I.4 CONTROLE QUALITE	3
I.5 BASES REGLEMENTAIRES	3
I.5.1 La pharmacopée	3
I.5.2 Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (BPF) ..	4
I.5.3 Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).....	4
I.5.4 Bonne Pratique de Distribution (BPD).....	4
I.5.5 Guide de Bonnes Exécutions des Analyses (GBEA).....	4
I.5.6 Normes du Conseil International d'Harmonisation (ICH)	5
I.6 BASES NORMATIVES	5
I.6.1 Organisation Internationale de Normalisation (ISO).....	5
I.6.2 Comité Européen de Normalisation(CEN)	5
I.6.3 Association Française pour l'Amélioration et le management de la Qualité (AFAQ).....	6
I.6.4 Institut Algérien de Normalisation (IANOR)	6
I.6.5 Pharmaceutical inspection co-operation schemes (PIC/S).....	6
I.6.6 Parenteral Drug Association (PDA)	7
I.6.7 International Society for pharmaceutical Ingeneering (ISPE)	7
I.7 INSTITUTIONS NORMATIVES	8
I.7.1 Institutions mondiales	8
I.7.1.1 Organisation Mondial de la Santé (OMS).....	8
I.7.2 Institutions régionales	8
I.7.2.1 Food and Drug Administration (FDA).....	8

I.7.2.2 Agence Européenne des Médicaments (EMA)	8
I.7.3 Institutions nationales	9
I.7.3.1 Ministère de la Sante, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH)	9
I.7.3.2 Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP)	9
I.7.3.3 Ministère de l'Industrie Pharmaceutique (MIP)	9
II CHAPITRE II : GESTION DU RISQUE QUALITE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	11
II.1 LA NOTION DU RISQUE.....	11
II.1.1 Définitions	11
II.1.2 Bases réglementaires relatives à la gestion de risque	13
II.1.2.1 ICH Q9 : Gestion du risque qualité	13
II.1.2.2 ISO 31000 : Management du risque	13
II.1.3 Classification des risques.....	14
II.1.3.1 Les zones de risques	14
II.1.3.2 Détermination des zones de risques :	15
II.2 GESTION DU RISQUE QUALITE.....	16
II.2.1 Objectifs de la gestion des risques	16
II.2.2 Processus général de la gestion du risque qualité.....	16
II.3 AVANTAGES ET LIMITES DE LA GESTION DES RISQUES DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUES.....	22
II.3.1 Avantages	22
II.3.2 Limites	23
III CHAPITRE III : METHODES ET OUTILS DE LA GESTION DES RISQUES DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	25
III.1 LE BUT DE L'ANALYSE DES RISQUES.....	25
III.2 OUTILS ICH Q9 POUR LA GESTION DU RISQUE QUALITE	25
III.2.1 Méthodes directes inductives	25
III.2.1.1 Analyse préliminaire des risques (APR)	25
III.2.1.2 Hazard and operability study (HAZOP).....	28
III.2.1.3 Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP).....	29
III.2.1.4 Méthode d'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité AMDEC	31
III.2.2 Méthode directe déductive	40
III.2.2.1 Méthode de l'Arbre de Défaillances (AdD)	40
III.2.3 Autres outils.....	43
III.2.3.1 Brainstorming (Remue – Ménages)	43
III.2.3.2 QQOQCP	43
III.2.3.3 Diagramme de PARETO	44
III.2.3.4 Diagramme d'ISHIKAWA.....	45
III.2.3.5 Matrice de comptabilité et critères de choix.....	46
III.2.3.6 ote pondéré	47

IV CHAPITRE IV : LES MEDICAMENTS HAUTEMENT ACTIFS	49
IV.1 SUBSTANCES HAUTEMENT ACTIVES ET CYTOTOXIQUES.....	49
IV.1.1 Définition d'une substance hautement active.....	49
IV.1.2 Définition d'un cytotoxique	49
IV.1.3 Classification des substances hautement actives et des cytotoxiques	50
IV.1.3.1 Historique de la classification des produits dangereux	50
IV.1.3.2 Le système de SafeBridge	50
IV.1.3.3 Système de Naumann	52
IV.1.3.4 Classification de NIOSH	54
IV.1.3.5 Classification thérapeutique des cytotoxiques	54
IV.2 REGLEMENTATIONS ET RECOMMANDATIONS DE SUBSTANCES HAUTEMENT ACTIVES :	55
IV.2.1 Exigences réglementaires.....	55
IV.2.1.1 BPF	55
IV.2.1.2 ICH	55
IV.2.1.3 ISPE.....	56
IV.2.1.4 NIOSH.....	57
IV.2.1.5 Pharmacopée Américaine (USP).....	57
IV.2.1.6 SafeBridge	57
IV.2.1.7 Agence européenne des médicaments (EMA)	58
IV.2.1.8 Food and Drug Administration (FDA).....	58
IV.2.1.9 FDS.....	59
IV.3 LE PERSONNEL	59
IV.3.1 Formation initiale et continue du personnel	59
IV.4 ÉQUIPEMENTS DE PROTECTION INDIVIDUELLE (EPI)	60
IV.4.1 Définition.....	60
IV.4.2 Exigences Réglementaires.....	60
IV.4.3 Classification des EPI	60
IV.4.4 Conception, marquage, attestation de conformité	61
IV.4.5 Différents types de protection	63
IV.4.5.1 Protection oculaire.....	63
IV.4.5.2 Protection respiratoire	63
IV.4.5.3 Protection du corps.....	64
IV.5 LOCAUX ET EQUIPEMENTS.....	65
IV.5.1 Locaux	65
IV.5.1.1 Système de traitement de l'air ou le système HVAC.....	65
IV.5.1.2 Répartition de l'air dans l'Unité de Traitement d'Air (AHU)	68
IV.5.1.3 Classification des salles.....	69
IV.5.2 Equipements	74
IV.5.2.1 Utilisation de broyeurs à cône	74
IV.5.2.2 Utilisation des confinements	74
IV.5.2.3 Vérification de la performance de confinement	79
IV.6 VALIDATION DES PROCÉDES DE NETTOYAGE ET DE DESINFECTION [111]	79

IV.6.1	<i>Types de nettoyage</i>	79
IV.6.2	<i>Validation de procédé de nettoyage</i>	79
IV.6.2.1	Définition	79
IV.6.2.2	Pré-requis à la validation de nettoyage	80
IV.6.2.3	Principe de validation de nettoyage	81
IV.6.2.4	Points de prélèvements.....	81
IV.6.2.5	Méthodes de prélèvements	81
IV.6.2.6	Objectifs de la validation du nettoyage	82
IV.6.2.7	Détermination du « pire des cas »	82
IV.7	GESTION DES DECHETS	87
IV.7.1	Définitions des déchets.....	87
IV.7.2	Détermination des déchets dangereux	87
IV.7.3	Procédure de gestion de déchets.....	88
IV.8	EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX PRODUITS HAUTEMENT-ACTIFS	92
IV.8.1	Voies d'exposition potentielles	92
IV.8.2	Propriétés toxiques et risques liés à l'exposition des cytotoxiques	92
IV.8.2.1	Effets toxiques.....	93
IV.8.3	Limites d'exposition professionnelle : Health Based Exposure Limits (HBELs)	93
IV.8.4	Mesure et évaluation de l'exposition professionnelle	95
IV.8.4.1	Surveillance médicale	95
IV.8.4.2	Surveillance biologique de l'exposition (Biométrie)	96
IV.8.4.3	Mesure de la contamination environnementale.....	96

L'ETUDE EXPERIMENTALE

I-DONNEES GENERALES	98
I.1 INTRODUCTION.....	98
I.2 PRESENTATION DU TERRAIN DE STAGE : (CONTEXTE DANS L'ETABLISSEMENT, PROJETS ET OBJECTIFS, LIVRABLES).....	98
II-MATERIELS ET METHODES	101
II.1 OBJECTIF.....	101
II.2 CHAMP D'APPLICATION	101
II.3 DESCRIPTION DE L'INSTALLATION	102
II.4 PROCEDURE D'EVALUATION DES RISQUES	102
II.4.1 Identification des dangers et des risques.....	105
IV.8.4.4 Étape 1 : Initialisation	106
IV.8.4.5 Étape 2 : L'analyses des défaillances	107
II.4.2 Analyse des risques.....	108
II.4.3 Evaluation des risques	109
II.4.4 Acceptation des risques	110
II.4.5 Éléments d'essai	111
II.5 INSTALLATION D'ONCOLOGIE	112
II.5.1 Capacité de l'usine / portefeuille de produits	113

II.5.2 Flux de matière	115
II.5.3 Flux de personnel.....	123
II.5.4 Salles de fabrication	125
II.6 ZONE DE STOCKAGE ET CONDITIONS D'ENTREPOSAGE	127
II.6.1 Zone de stockage.....	128
II.6.2 Échantillonnage des matières premières et articles de conditionnement.	133
II.7 PROCESS ORAL SOLIDE DOSAGES EN ONCOLOGIE (FORME SECHE/ONCOLOGIE)	
.....	139
II.7.1 Distribution.....	140
II.7.2 Mélange	145
II.7.3 Compression des comprimés	149
II.7.4 Enrobage des comprimés.....	153
II.7.5 Inspection.....	157
II.7.6 Conditionnement primaire.....	161
II.7.7 Conditionnement secondaire	165
II.7.8 Nettoyage des équipements.....	167
II.8 SYSTEME HVAC (FORME SECHE / ONCOLOGIE)	169
II.8.1 Système HVAC de l'unité d'oncologie	170
II.9 SECTION DE CONTROLE QUALITE.....	176
II.9.1 Laboratoire de Contrôle Qualité	177
II.9.2 HVAC-Laboratoire de Contrôle Qualité	183
CONCLUSION GENERALE	188
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	192
ANNEXES.....	203
LE RESUME.....	220

Liste des tableaux

Tableau 1: Récapitulatif des notions du risque.....	12
Tableau 2: Matrice de criticité (gravité /occurrence)-NF EN 50126.	15
Tableau 3: Exemple de rapport d'une analyse préliminaire des risques.	28
Tableau 4: Exemples de mots-clés utilisés dans le cas d'une analyse	29
Tableau 5: Les 12 activités de la démarche HACCP.	30
Tableau 6: Grille de cotation de la gravité (G).....	36
Tableau 7: Grille de cotation de la fréquence (F).....	36
Tableau 8: Grille de cotation de la détection (D)	37
Tableau 9: La catégorisation du système safeBrige.	51
Tableau 10: La catégorisation du système de Naumann.	53
Tableau 11: Classification des familles de cytotoxiques selon leur mécanisme d'action.	54
Tableau 12: Les quatre grandes familles de filtres.	68
Tableau 13 : Classification des salles selon la norme fédéral standard 209E.	69
Tableau 14 : Classification des salles selon la norme Iso14644.	70
Tableau 15 : Classification des salles selon les BPF d'UE.	70
Tableau 16: La classification des déchets dangereux.....	90
Tableau 17 : Les principales voies d'exposition professionnelle aux produits hautement actifs.....	92
Tableau 18: Différence entre OEL et ADE.	94
Tableau 19 : Le classement de l'Occurrence, la Gravité et la Probabilité de détection.	109

Liste des figures

Figure 1: Diagramme d'acuité des risques	14
Figure 2: Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique	21
Figure 3: Les étapes de l'analyse préliminaire des risques	27
Figure 4: Les 7 principes du système HACCP.....	31
Figure 5: Processus de l'AMDEC.	33
Figure 6: La démarche AMDEC	34
Figure 7: Synthèse des actions possibles suite au calcul de l'IPR.	38
Figure 8: Le système questionnaire pertinent de la méthode QQQQCP.....	44
Figure 9: Diagramme d'Ishikawa / de causes et effets.	46
Figure 10: Marquage « CE » des équipements de protection individuelle.....	62
Figure 11: Le pictogramme du risque chimique identifié sur les équipements de protection individuelle selon INRS	62
Figure 12: Pictogramme de protection obligatoire du corps.	64
Figure 13: Les quatre fonctions capitales du système HVAC.....	65
Figure 14 : L'acheminement de l'air entre la salle conditionnée et la CTA par le biais du système HVAC.....	66
Figure 15 : Les types d'écoulement de l'air dans les salles propres.	67
Figure 16: Pass box pour le transfert de matériaux entre deux zones généralement de niveaux de propreté différents.....	71
Figure 17 : La cabine de douche à air.....	74
Figure 18: Schéma des niveaux de confinements pour une manipulation en toute sécurité.	75
Figure 19: Isolateur à barrière ou boîte à gants.	76
Figure 20: Les deux sous-parties du port de transfert rapide.	77
Figure 21 : Schéma montrant le fonctionnement d'une vanne papillon fendue.....	78
Figure 22: Schéma de synthèse de la conception d'une procédure de nettoyage.	80
Figure 23: Le processus d'identification des déchets dangereux.....	88
Figure 24 : Les effets indésirables des médicaments cytotoxiques.....	93
Figure 25 : Evaluation environnementale et biologique de l'exposition professionnelle.	95
Figure 26: Processus de gestion du risque qualité ICH Q9.	103

Liste des annexes

Annexe 1 : Les critères de catégorisation selon Naumann et all.	203
Annexe 2 : Exemple d'une fiche de données de sécurité.	204
Annexe 3 : Pyramide de choix de confinements Extract, adapté d'après extract technology LTD.	211
Annexe 4 : Modèle de rapport de gestion des risques.	212
Annexe 5 : Les caractéristiques techniques des étiquettes des emballages des déchets spéciaux dangereux.	213
Annexe 6 : Les équipements de protection individuelle contrant les risques d'exposition aux produits. hautement actifs.	214
Annexe 7: Règlements et directives -Contamination croisé-	218

Liste des abréviations

AbD : Arbre de défaillance.

AC: Article de conditionnement.

ACGIH: American conference of governmental industrial hygienists.

ADE: Permitted /Acceptable Daily Exposure.

ADEME : L'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie.

AELE : Association européenne de libre-échange.

AFNOR : Association française de normalisation.

AIHA: American international health alliance.

AMDEC: Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

API : Active pharmaceutical ingredient.

APR : Analyse préliminaire des risques.

BP : British pharmacopoeia.

BPF : les Bonnes pratiques de fabrication.

BPI : Bonne pratique d'ingénierie.

CEE: Communauté économique européenne.

CMTR : Carcinogènes, Mutagènes, Tératogènes et Reprotoxique.

COT: Carbone organique total.

CQ: Control qualité.

CTA: Centre de traitement d'air.

EAQ : L'Exposition acceptable quotidienne.

EMA : European medicines agency.

EPA : Environmental protection agency

EPI: Equipement de protection individuelle.

EPIC : Etablissement public à caractère industriel et commercial.

FDA: Food and drug administration.

FDS : Fiches de données de sécurité.

FMECA: Failure mode effects and criticality analysis.

FRMP : Fiche de renseignements médico-professionnels.

GEH: Groupe d'exposition homogène.

HACCP: Hazard analysis and critical control point

HAZOP: Hazard operability analysis.

HDPE : High density polyethylene.

HEPA: High efficiency particulate air.

HPAPI: Highly potent active pharmaceutical ingredients.

HVAC: Heating, ventilation and air-conditioning.

IBC: Intermediate bulk container.

IBE : Indicateur biologique d'exposition.

ICH: International conference on harmonization.

INRS: Institut national de la recherche scientifique

IOHA: International occupational hygiene association.

ISO: International organization for standardization.

IPA: Ingrédient potentiellement active.

IPQC: In process quality control.

ISPE: International Society for Pharmaceutical Engineering.

ITAC: Industrial toxicology advisor committee.

JP: Japanese pharmacopoeia.

LAR: Les limites acceptables de résidus.

LCQ : Laboratoire de contrôle qualité.

LEP : Limites d'exposition professionnelle.

MACO : Maximum allowable carryover.

MP: Matière première.

NPE: Nettoyage en place.

NF EN : La norme française / European Norm.

NIOSH: National institute for occupational safety and health.

OEL: Occupational exposure limit.

OIT: Organisation internationale du travail.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

OSHA: Occupational safety and health administration.

PIC/s: Pharmaceutical inspection co-operation scheme.

QQOQCP: Qui Quoi Où Quand Comment Pourquoi

RTP: Real-time transport protocol (Port de transfert rapide).

RLAF: Reverse laminar air flow unit.

RNP: Numéro de priorité du risque.

SBE: Surveillance biologique de l'exposition.

SOP: Standard operating procedure.

UE: Union européenne.

USP : United states pharmacopeia.

VLEP : Valeur limite d'exposition professionnelle.

VBI : Valeur biologique d'interprétation.

WIP: Wish in place

Introduction générale

Introduction générale

Le mot d'ordre de toute industrie pharmaceutique est de fournir des médicaments répondant aux exigences impératives de la qualité, la sécurité et l'efficacité tout au long de leur cycle de vie, avec comme priorité majeure la protection du patient, du personnel et de l'environnement.

Néanmoins, la pratique courante expose le plus souvent les entreprises pharmaceutiques à de nombreux risques et défaillances potentiels pouvant porter préjudice à la santé des travailleurs, à l'équilibre écologique, à la santé publique de part la qualité et l'innocuité du médicament et à la réputation et la pérennité du laboratoire.

De surcroît, les substances pharmaceutiques hautement actives contrairement aux médicaments moins toxiques, ont des effets biologiques à de très faibles doses et par la même un seuil de toxicité très bas, c'est-à-dire qu'une marge d'erreur minime aura de lourdes conséquences.

Face à de tels enjeux, les entreprises pharmaceutiques font du concept de la qualité leur priorité primordiale en mettant en œuvre un système de management de la qualité intégrant la démarche de gestion des risques au niveau de leurs sites industriels, et ce, conformément aux bonnes pratiques de fabrication ainsi qu'aux dispositions de gestion du risque qualité (ICH Q9), définies en partie III des BPF, permettant d'anticiper les dangers potentiels qui menacent l'entreprise, de maîtriser les risques, de les mettre à un niveau acceptable et de résoudre les problématiques rencontrées de façon efficace et durable.

Pour arriver à ces objectifs, une démarche rigoureuse et application adaptée et correcte de méthodes et outils de la qualité s'imposent.

Ce manuscrit est à double composantes : pratique et théorique.

Une partie théorique consacrée à une étude bibliographique répartie en quatre chapitres :

Le premier chapitre comportera, une introduction à la politique qualité dans l'industrie pharmaceutique, une perspective de son évolution à travers le temps, ainsi que les bases réglementaires et normatives qui régissent le concept qualité.

Le deuxième chapitre sera consacré à la notion du risque et les termes clés, aux principes généraux de la gestion du risque qualité dans l'industrie pharmaceutique pour satisfaire les exigences réglementaires.

Tandis que dans le troisième, nous développerons les méthodes directes inductives et déductives et les différents outils de la gestion des risques liés à la qualité, qui permettent éventuellement, tant aux organismes de réglementation qu'à l'industrie, de prendre des décisions plus judicieuses et cohérentes en vue d'assurer la qualité des produits pharmaceutiques tout au long de leur cycle de vie.

Le dernier chapitre, qui a pris une grande place dans notre travail, abordera une étude large et approfondie relatant tout ce qui a trait aux substances hautement actives conformément aux exigences réglementaires (NIOSH, FDA, EMA...).

Le stage pratique, a duré quatre mois et s'est déroulé au sein de l'unité d'oncologie du laboratoire Hikma Pharma Algérie de Staoueli, qui est la seule et unique unité de production de traitement d'oncologie en Algérie. Nous y avons appliqué sur le terrain la démarche de gestion des risques au cours de tout le processus de la production depuis l'arrivée de la matière première jusqu'à la délivrance du produit fini et aussi, lors du contrôle de la qualité des médicaments cytotoxiques conformément aux exigences des BPF et à la réglementation en vigueur concernant les HPAPI.

Notre évaluation des risques s'appuie sur la méthode d'Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) qui nous a permis de procéder d'une manière stratégique et ce, sous forme de tableaux récapitulatifs, à identifier les différentes défaillances et événements redoutés pouvant survenir lors de la manipulation des cytotoxiques et les dangers qui s'en découlent. Cette étape est suivie d'une analyse puis, d'une cotation des risques. Nous avons apporté notre contribution dans les actions correctives et préventives à mettre à l'œuvre afin de contrer les différents risques et les amener à un niveau acceptable.

La production des cytotoxiques et des substances hautement actives exige une gestion des risques à haut niveau et sans aucune faille tolérable.

Revue Bibliographique

Chapitre I : La qualité dans l'industrie pharmaceutique

I Chapitre I : La qualité dans l'industrie pharmaceutique

I.1 Gestion de la qualité

La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit.

C'est un ensemble de dispositions prises pour assurer que le médicament soit de la qualité requise pour l'usage auquel il est destiné. La gestion de la qualité dirige et contrôle toute organisation ayant comme objectif de fournir un produit de qualité.

Ce système a été établi soigneusement avant qu'un échantillon ne soit analysé. Il prend en considération toutes les exigences de l'AMM relatives à la qualité. [89] [63]

I.2 La qualité

Selon l'ISO, le mot «qualité» peut être définie comme : « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ». D'après les BPF européennes, lorsqu'on parle de la « qualité du médicament », il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire la qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM. [16/88]

I.3 Assurance qualité

I.3.1 Définition selon ISO 8402 :1994

L'assurance qualité est définie comme étant : « L'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences de la qualité ». [63]

I.3.2 Définition selon les BPF

L'Assurance qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication. [15]

I.3.3 Définition selon ISO 9000 : 2000

« Assurance de la qualité : partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites ».

I.4 Contrôle qualité

Le contrôle de la qualité vise à garantir que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit [02] [89]

Le contrôle qualité du médicament se fait :

- En amont de la production..... Les matières premières.
- En cours de fabricationEtapas intermédiaires.
- En fin de fabricationSur le produit fini. [89]

I.5 Bases réglementaires

I.5.1 La pharmacopée

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit notamment :

- Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments ;
- Les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle ;
- Les formes pharmaceutiques avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité ;
- L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques, est regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales.

Ces textes font autorité pour toute substance ou forme galénique figurant dans la pharmacopée qui constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour. Selon l'état

qui publie la pharmacopée il existe plusieurs éditions: Pharmacopée Américaine (USP), Pharmacopée Japonaise (JP), Pharmacopée Européenne ainsi que la Pharmacopée Britannique (BP)..... [11]

I.5.2 Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (BPF)

Les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance qualité; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'AMM. [02]

I.5.3 Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)

Les principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires dénommés "installations d'essai" qui réalisent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées. [28] [04] [77]

I.5.4 Bonne Pratique de Distribution (BPD)

Les Bonnes Pratiques de Distribution rappellent les principes fondamentaux qui doivent être respectés par les établissements pharmaceutiques effectuant la distribution en gros des produits pharmaceutiques, afin de maintenir la qualité et l'intégrité de ces produits et d'empêcher l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale. [05] [01]

I.5.5 Guide de Bonnes Exécutions des Analyses (GBEA)

Selon l'ISO 9000, Le G.B.E.A. est défini comme étant un " instrument au service de la qualité ". Sa mise en application permet de maîtriser la plupart des événements pré, per et post-analytiques.

Il définit des règles de fonctionnement pour l'exécution des analyses, l'assurance qualité, le stockage des réactifs et consommables et la conservation des archives. Il constitue un rappel de tout ce qu'il convient de se procurer, d'organiser, de vérifier, de respecter, d'étudier, de conserver, pour obtenir l'exactitude et la précision des résultats. [88]

I.5.6 Normes du Conseil International d'Harmonisation (ICH)

Le Conseil International d'Harmonisation est un comité créé à l'initiative de la communauté économique européenne (CEE) et fonctionnant sous forme de conférences en vue d'harmoniser les exigences en matière d'AMM entre les États-Unis, Japon, et l'Union européenne.

L'ICH travaille à l'harmonisation des principes de qualité, sécurité et efficacité des médicaments.

Les normes ICH sont regroupées en lignes directrices qui sont organisées en 4 grands thèmes:

Qualité (Q): avec 12 lignes directrices.

Sécurité(S): avec 11 lignes directrices.

Efficacité(E): avec 18 lignes directrices.

Multidisciplinaire(M):avec 8 lignes directrices. [81]

I.6 Bases normatives

I.6.1 Organisation Internationale de Normalisation (ISO)

C'est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante, composée de 164 organismes nationaux de normalisation.

Par ses membres, l'organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des normes, unifiées au niveau international, d'application volontaire, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux.

L'ISO a publié plus de 23007 Normes internationales couvrant pratiquement tous les aspects des technologies et de la production. [86]

I.6.2 Comité Européen de Normalisation(CEN)

Le Comité Européen de Normalisation, est une association qui regroupe les organismes nationaux de normalisation de 34 pays européens. Elle a été officiellement reconnue par l'Union Européenne et l'Association Européenne de Libre-Echange (AELE) comme étant responsable de l'élaboration et de la définition de normes volontaires au niveau européen. [80]

I.6.3 Association Française pour l'Amélioration et le management de la Qualité (AFAQ)

Créée en 1988, l'Association Française pour l'Amélioration et le management de la Qualité a fusionné en 2004 avec l'Association Française de Normalisation (AFNOR). La marque AFAQ est désormais gérée par la société AFNOR Certification.

L'AFAQ est utilisée dans le cadre des activités d'évaluation et de certification dans le domaine des systèmes de management et de gouvernance des entreprises et organismes. [58][78]

I.6.4 Institut Algérien de Normalisation (IANOR)

L'Institut Algérien de Normalisation (IANOR) a été érigé en Etablissement Public à caractère Industriel et Commercial (EPIC).

L'IANOR a constitué une équipe pluridisciplinaire expérimentée autour de quatre grands métiers au service des entreprises et collectivités pour :

- Elaborer les référentiels demandés par les acteurs économiques ;
- Aider les acteurs à accéder aux référentiels normatifs et à les appliquer ;
- Proposer une offre de certification. [12] [84]

I.6.5 Pharmaceutical inspection co-operation schemes (PIC/S)

PIC / S est un accord de coopération informel et non contraignant entre les autorités de régulation dans le domaine des bonnes pratiques de fabrication (BPF) de médicaments à usage humain ou vétérinaire. Il est ouvert à toute Autorité disposant d'un système d'inspection BPF comparable.

Le PIC / S comprend actuellement 54 autorités participantes venant du monde entier (Europe, Afrique, Amérique, Asie et Australasie)

PIC / S vise à harmoniser les procédures d'inspection dans le monde entier en développant des normes communes dans le domaine des BPF et en offrant des possibilités de formation aux inspecteurs. Il vise également à faciliter la coopération et la mise en réseau entre les autorités compétentes, les organisations régionales et internationales, renforçant ainsi la confiance mutuelle. Cela se reflète dans la mission PIC / S qui est « diriger le développement international, la mise en œuvre et la maintenance des normes BPF

harmonisées et des systèmes de qualité des services d'inspection dans le domaine des médicaments ».

Cet objectif doit être atteint en développant et en promouvant des normes et des documents d'orientation harmonisés sur les BPF; formation des autorités compétentes, en particulier des inspecteurs et évaluer (et réévaluer) les inspections. [60]

I.6.6 Parenteral Drug Association (PDA)

PDA est le principal fournisseur mondial d'informations scientifiques, technologiques et réglementaires. Le PDA crée une prise de conscience et une compréhension des problèmes importants auxquels la communauté pharmaceutique et biopharmaceutique est confrontée et offre une éducation pertinente et de haute qualité à l'industrie.

Depuis sa fondation en 1946 en tant qu'organisation à but non lucratif, PDA s'est engagé à développer des informations et une expertise techniques pratiques et scientifiquement solides pour faire progresser la science et la réglementation de la fabrication pharmaceutique / biopharmaceutique, afin que les membres puissent mieux servir les patients. [61]

I.6.7 International Society for pharmaceutical Engineering (ISPE)

ISPE est la plus grande association à but non lucratif au monde au service de ses membres en menant des avancées scientifiques, techniques et réglementaires tout au long du cycle de vie pharmaceutique.

L'ISPE a été fondée en 1980 par une poignée de personnes qui pensaient que l'industrie pharmaceutique avait besoin d'une organisation qui s'occuperait des applications pratiques de la science et de la technologie pour les professionnels techniques. Le forum si nécessaire fourni par l'ISPE a commencé par une adhésion d'ingénieurs en Amérique du Nord. Avec le temps, l'adhésion à l'ISPE s'est étendue au-delà de l'ingénierie pour inclure une large représentation de professionnels pharmaceutiques.

ISPE dirige et facilite le développement de technologies de processus de nouvelle génération et de solutions techniques innovantes. En matière de réglementation, elle concentre sur les exigences qui ont un impact - ou auront un impact - sur l'octroi de licences aux installations, les processus de fabrication et les opérations, et la durabilité de la chaîne d'approvisionnement tout au long du cycle de vie du produit. [62]

I.7 Institutions normatives

I.7.1 Institutions mondiales

I.7.1.1 Organisation Mondial de la Santé (OMS)

L'Organisation Mondiale de la Santé est l'institution internationale du système des Nations unies spécialisée dans la santé. Créée le 7 avril 1948, sur le principe d'amener tous les peuples au niveau de santé le plus élevé possible.

L'OMS est dirigée par les 192 états membres réunis chaque année à l'Assemblée mondiale de la Santé à Genève afin de décider de la politique à mener pour améliorer la santé. [87]

I.7.2 Institutions régionales

I.7.2.1 Food and Drug Administration (FDA)

Food and Drug Administration « Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux » est la plus ancienne agence de protection du consommateur au sein du gouvernement fédéral américain.

Créé en 1906, la FDA est chargée de protéger la santé publique en assurant la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, des produits biologiques et des matériels médicaux, et en assurant la sécurité de l'approvisionnement alimentaire et des produits cosmétiques.

Cet organisme a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis [83]

I.7.2.2 Agence Européenne des Médicaments (EMA)

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) est une agence décentralisée de l'Union Européenne (UE) créée en 1995, chargée de l'évaluation scientifique, de la supervision et du contrôle de la sécurité des médicaments dans l'UE.

L'EMA s'engage à permettre aux patients d'accéder rapidement aux nouveaux médicaments et joue un rôle essentiel dans le soutien au développement de médicaments au profit des patients. [75]

I.7.3 Institutions nationales

I.7.3.1 Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH)

Le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière gère l'ensemble du système de santé public et réglemente l'offre de soin privé. Il est constitué de dix directions qui sont chargées d'élaborer, de mettre en œuvre et d'évaluer la stratégie et la politique nationale dans le domaine de la protection, de l'organisation, de la réglementation et de la promotion de la santé public. [06] [07] [35/107]

I.7.3.2 Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP)

L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) est chargée d'évaluer l'efficacité, la qualité et la sécurité d'emploi des produits de santé. Sa compétence s'applique aux médicaments, aux matières premières, et aux dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine.

L'ANPP est dotée de responsabilités notamment dans le domaine de la recherche, des études de suivi des patients et du recueil des données d'efficacité et de tolérance. Ses missions sont également élargies en matière de contrôle de la publicité, d'information des patients et des professionnels, mais aussi de sanctions à l'égard des fabricants de produits pharmaceutiques en cas de manquement à leurs obligations. Agence d'évaluation et d'expertise, l'ANPP est également une agence de décision dans le domaine de la régulation sanitaire des produits de santé. [66] [108] [109]

I.7.3.3 Ministère de l'Industrie Pharmaceutique (MIP)

En 2020, l'Algérie a annoncé la création du ministère de l'Industrie pharmaceutique après avoir été un ministère délégué rattaché au ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalières. En tant que ministère stratégique, le ministère de l'Industrie pharmaceutique s'engage à formuler des politiques pharmaceutiques et industrielles cohérentes au niveau organisationnel et économique, en couvrant l'ensemble de l'industrie de fabrication pharmaceutique en Algérie. Par conséquent, ce nouveau ministère supervisera les aspects réglementaires de l'industrie pharmaceutique du pays pour assurer la disponibilité, l'enregistrement, l'importation et le contrôle des prix des médicaments. [105]

Chapitre II : Gestion du risque qualité en industrie pharmaceutique

II Chapitre II : Gestion du risque qualité en industrie pharmaceutique

II.1 La notion du risque

II.1.1 Définitions

La gestion et la prévention des risques au niveau industriels, que le risque soit sur le personnel, l'environnement ou sur la qualité du produit, il s'appuie sur les principales notions suivantes : danger, risque, accident ou dommage. La notion de risque revêt une signification différente selon les domaines et les spécialités.

1. Le risque :

Selon la directive de qualité ICH Q9, le risque est défini comme étant : «The combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm » autrement dit, le risque est la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité. [17]

Selon la norme ISO 31000, le risque est défini comme « l'effet de l'incertitude sur l'atteinte des objectifs » voir que l'incertitude est « l'état, même partiel, de défaut d'information concernant la compréhension ou la connaissance d'un événement, de ses conséquences ou de sa vraisemblance » [18]

Selon la norme NF EN 61508, le risque est défini comme étant : « La combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de sa gravité ». Le risque est la prise en compte d'une exposition à un danger, un préjudice ou autre événement dommageable, inhérent à une situation ou une activité. [13]

Ces définitions permettent de définir les caractéristiques essentielles de la notion de risque :

- **La fréquence d'apparition du risque** : L'occurrence [18]
- **La gravité** : Mesure des conséquences possibles d'un danger [17]

Deux types de risque peuvent être constatés : [3]

- **Le risque dommage** : qui correspond à des situations déjà étudiées et pour lesquelles des mesures ont été prises en matière de prévention et de protection ce qui veut dire qu'il existe un plan d'action.

- **Le risque crise** : qui correspond à des situations pour lesquelles il n'y a aucune expérience antérieure, donc il n'y a pas un plan d'action.

2. Le danger

Selon la directive de qualité ICH Q9, le danger est défini comme étant : « une source potentielle d'un dommage. »

En parallèle la norme ISO 45001 relatif au Systèmes de management de la santé et de la sécurité au travail définit le danger comme « source susceptible de causer traumatisme et pathologie » et ajoute que les dangers peuvent inclure les sources susceptibles de causer un dommage ou des situations dangereuses, ou des circonstances d'exposition potentielle conduisant à des traumatismes et pathologies. [10]

Selon l'agence de l'environnement et de la maîtrise d'énergie (ADEME), le danger est défini comme « Situation ou possibilité pour une substance, du fait de ses caractéristiques ou propriétés intrinsèques, de provoquer des dommages aux personnes, aux biens, à l'environnement, dans des conditions déterminées d'exposition. » [55]

3. Le dommage/accident

Un dommage est défini comme lésion et/ou atteinte à la santé (mentale ou physique), au bien à l'environnement, c'est un événement non souhaitable. [14]

Tableau 1: Récapitulatif des notions du risque.

Définitions		Exemples
Danger	Propriété intrinsèque des produits, des équipements, des procédés...pouvant entraîner un dommage.	Manipulation d'une substance volatile.
Risque	L'exposition à un danger.	Risque d'inhalation.
dommage	Conséquences négatives de l'exposition à un danger.	Irritations des voies aériennes.

II.1.2 Bases réglementaires relatives à la gestion de risque

II.1.2.1 ICH Q9 : Gestion du risque qualité

L'objet du présent document est de proposer une approche systématique de la gestion du risque qualité. Il sert de base ou de document ressource indépendamment des autres documents qualité ICH tout en les étayant, et complète les pratiques, exigences, normes et lignes directrices qualité en vigueur dans l'industrie pharmaceutique et dans le domaine réglementaire.

Il fournit en particulier des indications sur les principes et sur certains outils de gestion du risque qualité pouvant permettre une prise de décision, basée sur le risque, plus efficace et cohérente, à la fois par les autorités compétentes et par l'industrie, en ce qui concerne la qualité des substances actives et des médicaments tout au long de leur cycle de vie.

II.1.2.2 ISO 31000 : Management du risque

ISO 31000, *Management du risque – Lignes directrices*, fournit des principes, un cadre et des lignes directrices pour gérer toute forme de risque. Cette norme peut être utilisée par tout type d'organisme sans distinction de taille, d'activité ou de secteur.

Les organisations qui ont recours à ISO 31000 augmentent leurs chances d'atteindre leurs objectifs. Elles sont également mieux à même de cerner les opportunités et les menaces et d'allouer et d'utiliser efficacement les ressources pour le management des risques.

ISO 31000 ne se prête pas à des fins de certification. Elle donne des orientations pour les programmes d'audit internes ou externes. Les organisations qui l'utilisent peuvent évaluer leurs pratiques en matière de management du risque au regard d'un référentiel reconnu au niveau international, qui offre des principes rigoureux pour un management et une gouvernance efficaces.

L'introduction de la norme ISO 31000 a permis aux entreprises d'adopter des normes et des processus rigoureux pour réaliser l'évaluation et la réduction des risques pour l'ensemble de leurs activités. Il détermine les événements qui créeront des risques à l'avance, calcule les dommages à encourir en cas de tels risques, détermine les précautions à prendre pour prévenir les risques, prédit les valeurs acceptables pour les risques qui ne peuvent jamais être prévenus et sait ce qu'il faut faire quand le risque survient.

II.1.3 Classification des risques

Un risque se caractérise par sa probabilité d'occurrence P , ou fréquence F , et par ses effets, ou gravité G . On distingue cinq zones de risques sur le diagramme $F \times G$, dont les limites – assez floues – dépendent de l'appréciation subjective de chacun du risque tolérable.

II.1.3.1 Les zones de risques

1. La zone des risques de fréquence assez élevée et de gravité relativement faible, appelés **risques de fréquence**. La prévention s'applique à ces risques.
2. La zone des risques de gravité forte et probabilité d'occurrence faible, appelés **risques de gravité**. Ce sont là les risques de catastrophe, pour lesquels l'assurance joue à plein son rôle.
3. La zone des risques de fréquence et de gravité faibles, dits **risques négligeables**. Ce sont les petits risques de la vie courante, avec lesquels il nous faut apprendre à vivre.
4. La zone des risques de fréquence et de gravité élevées, dits **risques inacceptables**. Les situations générant ces risques sont évidemment à éviter !
5. Enfin la zone des risques à fréquence et gravité « moyennes » qui constituent le vaste champ d'application de la Gestion des Risques. C'est dans cette zone que les stratégies radicales d'acceptation, d'évitement ou de fatalisme assuré ne s'appliquent plus. [20]

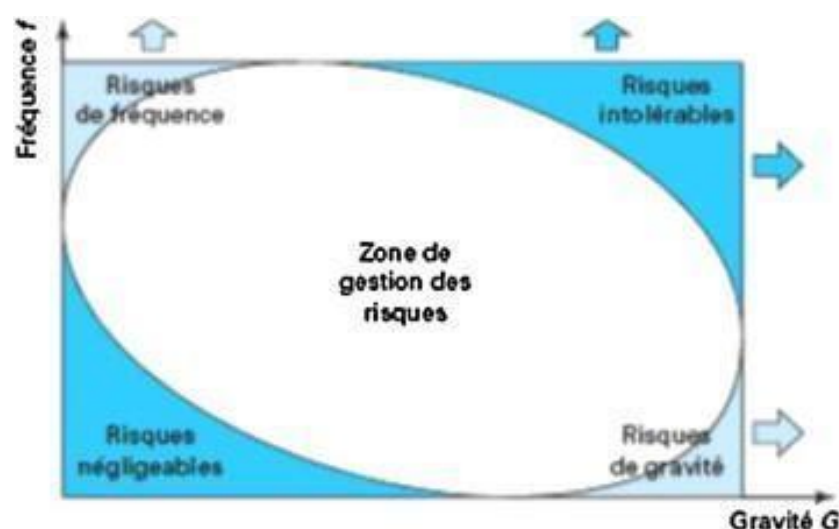


Figure 1: Diagramme d'acuité des risques

II.1.3.2 Détermination des zones de risques :

Le classement ou la hiérarchisation des dangers est une façon d'aider à déterminer quel risque est le plus grave et donc lequel contrôler en premier. La priorité est généralement établie en tenant compte de l'exposition des employés et du potentiel d'incident, de blessure ou de maladie.

Il n'existe pas de méthode simple ou unique pour déterminer le niveau de risque. Une seule technique ne s'appliquera pas non plus dans toutes les situations. L'organisation doit déterminer quelle technique fonctionnera le mieux pour chaque situation. Le classement des dangers nécessite la connaissance des activités sur le lieu de travail, l'urgence des situations et, surtout, un jugement objectif.

Pour des situations simples ou moins complexes, une évaluation peut littéralement être une discussion ou une séance de brainstorming basée sur les connaissances et l'expérience. Dans certains cas, des listes de contrôle ou une matrice de probabilités peuvent être utiles. Pour les situations plus complexes, une équipe de personnel compétent et familier avec le travail est généralement nécessaire.

Généralement, les niveaux de gravité et probabilité d'occurrence sont croisés dans une matrice de criticité afin de positionner les zones de risque. La matrice gravité-occurrence ci dessous (Tableau 02), est proposée par la norme NF EN 50126 : [09]

Tableau 2: Matrice de criticité (gravité /occurrence)-NF EN 50126.

Gravité Occurrence	Insignifiant	Marginal	Critique	Catastrophe
Invraisemblable	Négligeable	Négligeable	Négligeable	Négligeable
Improbable	Négligeable	Négligeable	Acceptable	Acceptable
Rare	Négligeable	Acceptable	Indésirable	Indésirable
Occasionnel	Acceptable	Indésirable	Indésirable	Inacceptable
Probable	Acceptable	Indésirable	Inacceptable	Inacceptable
Fréquent	Indésirable	Inacceptable	Inacceptable	Inacceptable

La fréquentation quotidienne d'un danger à forte gravité se traduit par une sous-estimation de ce danger qui décroît avec l'éloignement. [08] De ce fait, on peut distinguer trois classes de risque :

- le risque maîtrisé : Regroupant le risque négligeable et le risque acceptable.
- le risque maîtrisable : Regroupant le risque indésirable non résiduel.
- le risque non maîtrisable : Regroupant le risque résiduel et le risque inacceptable.

II.2 Gestion du risque qualité

II.2.1 Objectifs de la gestion des risques

La gestion du risque met l'accent sur la prévention des risques liés aux activités de l'entreprise, qu'ils soient d'ordre stratégique, opérationnel ou financier. Différents objectifs peuvent être assignés à la gestion des risques selon le contexte et le domaine d'activité :

- Favoriser le développement des systèmes de prévention des risques dans l'entreprise (sécurité des biens, des personnes, de l'information, sauvegarde du savoir-faire, risques environnementaux, sociaux, financiers, image...);
- Développer une démarche globale de développement durable pour l'entreprise, et fournir un cadre méthodologique qui permet à toute activité future d'être mise en place de façon cohérente et maîtrisée ;
- Adapter la stratégie de l'entreprise avec la maîtrise des risques ;
- Développer et soutenir le potentiel de personnel et le capital de connaissance de l'organisation, et préparer ces derniers à gérer des situations de crise en fonction de l'activité exercée ;
- Protéger le patrimoine et l'image de marque de l'organisation et créer de la valeur pour celle-ci et ses parties prenantes ;
- Améliorer le processus des décisions, leur planification et leur hiérarchisation par une compréhension exhaustive et structurée des activités de l'organisation et par l'analyse des opportunités ou menaces sur ses projets ;
- Contribuer à l'optimisation de l'utilisation/allocation du capital et des ressources dans l'organisation ;
- Permettre une étude approfondie sur la faisabilité des nouveaux projets et les risques encourus pour les réaliser; [57] [59]

II.2.2 Processus général de la gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise/contrôle, de communication et de surveillance des risques qualité du médicament tout

au long du cycle de vie du produit. Un modèle de gestion du risque qualité est schématisé dans le diagramme (figure 2). D'autres modèles peuvent être utilisés. L'accent mis sur chaque étape du diagramme peut varier d'un cas à l'autre, mais un processus robuste prendra en compte tous les éléments selon un niveau de détail adapté au risque considéré.

- **Responsabilités :**

Les activités de gestion du risque qualité sont habituellement, mais pas toujours, prises en charge par des équipes pluridisciplinaires. Lorsque les équipes sont formées, elles devraient inclure des experts dans les domaines concernés (par exemple, service qualité, développement commercial, ingénierie, affaires réglementaires, opérations de production, vente et marketing, juridique, statistique et clinique) en plus de personnes compétentes en matière de gestion du risque qualité.

Les personnes en charge de la décision devraient :

- assumer la responsabilité de coordonner la gestion du risque qualité au travers des diverses fonctions et services de leur organisation.
- veiller à ce qu'un processus de gestion du risque qualité soit défini, déployé et examiné et que les ressources nécessaires soient disponibles.

- **Initiation d'un processus de gestion du risque qualité :**

Les étapes possibles employées pour initier et planifier un processus de gestion du risque qualité peuvent inclure les éléments suivants :

- Définir le problème et/ou la question relative au risque, y compris les hypothèses pertinentes identifiant le potentiel de risque.
- Rassembler les informations contextuelles et/ou les données sur le danger potentiel, le dommage ou l'impact potentiel sur la santé humaine et animale, utile à l'évaluation du risque
- Identifier un responsable et allouer les ressources nécessaires.
- Préciser l'échéancier, les livrables et le niveau de prise de décision adapté au processus de gestion du risque potentiel.

- **Appréciation du risque :**

L'appréciation du risque consiste en l'identification des dangers et l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers. L'évaluation du risque qualité commence par une description très précise du problème ou de la question liée au risque. Lorsque le risque en question est bien défini, un outil de gestion du risque approprié et les types d'information nécessaires à la résolution du problème lié à ce risque seront plus facilement identifiables. Pour aider à définir précisément le(s) risque(s) à des fins d'évaluation, trois questions fondamentales sont souvent utiles :

1. Quels problèmes pourraient se poser ?
2. Quelle est la probabilité que ces problèmes se posent ?
3. Quelles sont les conséquences (gravité) ?

- **Identification du risque :**

Est l'utilisation systématique d'informations pour identifier les dangers afférents à la question liée au risque ou à la description du problème. Ces informations peuvent inclure des données historiques, une analyse théorique, des opinions de personnes bien informées et les préoccupations des parties prenantes. L'identification du risque potentiel aborde la question «Quels problèmes pourraient se poser? », et incluant l'identification des conséquences possibles. Cette question sert de base aux étapes suivantes du processus de gestion du risque qualité.

- **Analyse du risque :**

Est l'estimation du risque associé aux dangers identifiés. C'est l'estimation du risque associé aux dangers identifiés. C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité. Avec certains outils de gestion du risque, la capacité à détecter les dommages (détectabilité) est également un facteur pris en compte dans l'estimation du risque.

- **Evaluation du risque :**

Consiste à comparer le risque identifié et analysé à des critères de risque donnés. Les évaluations de risque tiennent compte de l'importance des données recueillies pour chacune des trois questions. Dans une évaluation efficace des risques, la fiabilité des données est importante car elle détermine la qualité des résultats. Le fait de révéler les hypothèses et les sources raisonnables d'incertitude renforce la confiance dans ces résultats et/ou aide à identifier ses limites. L'incertitude est due à l'association de connaissances pharmaceutiques ou connaissances des processus incomplètes et/ou à sa variabilité prévisible ou non. Le résultat d'une évaluation des risques est soit une estimation quantitative du risque, soit une description qualitative d'une étendue du risque potentiel.

Lorsque le risque est exprimé de façon quantitative, une probabilité numérique est employée. Autrement, le risque potentiel peut être exprimé à l'aide d'adjectifs qualitatifs, comme « haut », « moyen » ou « bas », qui devraient être définis le plus précisément possible. Parfois, un « score de risque » est employé pour définir plus précisément les adjectifs de classement des risques.

- **Maîtrise/contrôle du risque :**

- **Maîtrise/contrôle du risque :**

Inclut la prise de décision visant à diminuer et/ou accepter des risques. L'objectif de la maîtrise/contrôle du risque est de ramener le risque à un niveau acceptable. L'ampleur des efforts mis en œuvre lors de cette étape doit être proportionnelle à l'importance du risque.

Les personnes en charge de la décision peuvent utiliser des processus différents, y compris une analyse coût-bénéfice, pour déterminer le niveau optimal de maîtrise du risque.

La maîtrise/contrôle du risque peut se focaliser sur les questions suivantes :

- Le risque dépasse-t-il un niveau acceptable ?
- Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer les risques ?
- Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?
- La maîtrise des risques identifiés génère-t-elle de nouveaux risques ?

- **Réduction du risque :**

S'attache aux processus permettant de diminuer ou d'éviter un risque qualité lorsqu'il dépasse un seuil spécifié (acceptable). La réduction du risque peut comprendre des mesures

prises appropriées pour diminuer la gravité du risque et/ou sa probabilité (son occurrence) et/ou sa non-détectabilité.

La mise en œuvre de mesures de réduction du risque peut introduire de nouveaux risques dans le système ou accroître l'importance d'autres risques existants. En conséquence, il peut être approprié de revoir l'évaluation du risque pour identifier et évaluer tout changement possible en matière de risque après mise en œuvre d'un processus de réduction du risque.

- **Acceptation du risque :**

L'acceptation du risque est une décision prise pour accepter un risque. Elle peut être une décision formelle d'accepter un risque résiduel ou peut être une décision passive dans laquelle les risques résiduels ne sont pas précisés.

Pour certains types de dommages, même les meilleures pratiques de gestion du risque qualité peuvent ne pas éliminer complètement le risque. Dans ces circonstances, il peut être admis qu'une stratégie adaptée de gestion du risque qualité ait été appliquée et que le risque qualité ait été réduit à un niveau déterminé (acceptable). Ce niveau acceptable (déterminé) dépend de nombreux paramètres et doit être décidé au cas par cas.

- **Communication relative au risque :**

La communication du risque est le partage d'informations sur le risque et la gestion du risque entre les personnes en charge de la décision et d'autres intervenants. Les parties peuvent communiquer à toute étape du processus de gestion du risque. Le résultat du processus de gestion du risque qualité doit être communiqué et documenté de façon appropriée.

La communication peut comprendre les échanges entre les parties concernées par exemple, les autorités compétentes et l'industrie, l'industrie et le patient, les échanges au sein d'une entreprise, d'une industrie ou de l'autorité compétente, etc.

Les informations incluses peuvent être liées à l'existence, la nature, la forme, la probabilité, la gravité, l'acceptabilité, la maîtrise, le traitement, la détectabilité ou d'autres aspects des risques qualité. Il n'est pas nécessaire de communiquer sur chacune ou sur toutes les acceptations d'un risque.

- **Revue du risque :**

La gestion du risque fait partie intégrante du processus de gestion de la qualité. Un mécanisme de revue et de suivi des événements doit être mis en œuvre.

Les résultats du processus de gestion du risque doivent être revus pour prendre en compte les nouvelles connaissances et l'expérience. Une fois un processus de gestion du risque qualité initié, il continue à être utilisé pour les événements qui peuvent avoir un impact sur la décision initiale de gestion du risque qualité, que ces événements soient planifiés (par exemple, résultats de revue des produits, des inspections, des audits, de la maîtrise des changements) ou non planifiés (par exemple, cause/ origine déterminée par les investigations menées sur les anomalies, rappels). La fréquence de tout examen doit reposer sur le niveau de risque. L'examen des risques peut inclure une nouvelle évaluation des décisions d'acceptation du risque.

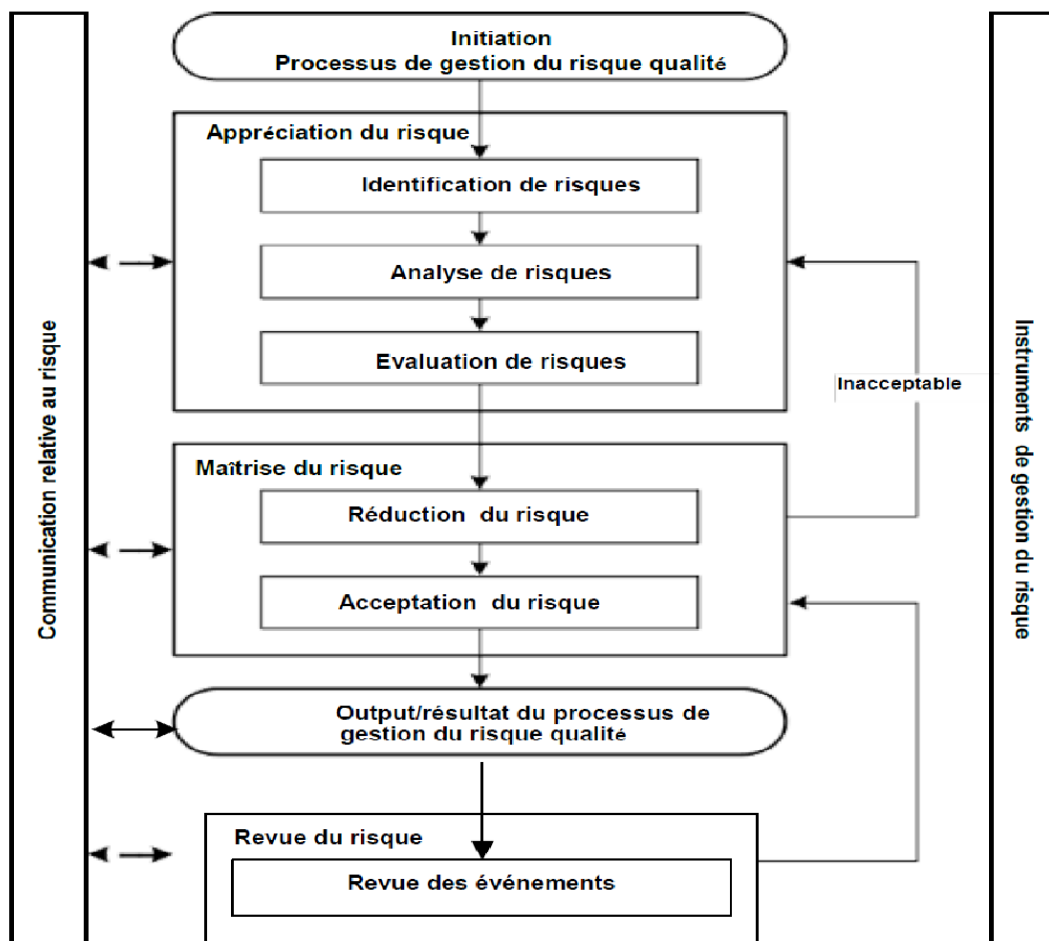


Figure 2: Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique

Les nœuds de décision ne sont pas indiqués dans le diagramme, étant donné que des décisions peuvent être prises à n'importe quel moment au cours du processus. Il peut s'agir de la décision de revenir à l'étape précédente et d'obtenir des renseignements additionnels, de modifier les modèles fondés sur les risques ou même de mettre un terme au processus de gestion des risques à la lumière de renseignements justifiant cette décision.

Note : le terme « inacceptable » dans le diagramme ne concerne pas seulement les exigences statutaires, législatives ou réglementaires, mais également la nécessité de revoir le processus d'appréciation des risques.

II.3 Avantages et limites de la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutiques

II.3.1 Avantages

Une gestion du risque bien élaborée facilite un meilleur usage des ressources par toutes les parties. En effet, l'interprétation et l'application commune des principes du guide ICH Q9 peut favoriser une confiance réciproque et harmoniser les décisions entre les autorités compétentes, basées sur les mêmes informations.

Grâce à l'usage de la gestion du risque, l'industrie va développer des mesures efficaces pour traiter les risques potentiels et maîtriser le processus. L'autorité compétente, lors d'inspection, va chercher des preuves documentées de cette maîtrise. Si les risques sont bien maîtrisés par l'industrie, les autorités compétentes réaliseront des contrôles plus simples, rapides et efficaces.

Une démarche bien menée donne aux autorités compétentes des garanties que l'entreprise est capable de traiter des risques potentiels, ce qui peut alors influencer sur le niveau de surveillance de tel ou tel site industriel. [110]

Ainsi, selon l'ISO 31000 les bénéfices d'une bonne politique de gestion des risques peuvent être résumés dans les points suivants :

- Fournir une efficacité opérationnelle.
- Renforcer la confiance dans la gestion des risques des actionnaires.
- Améliorer les performances et la résistance du système de gestion.
- Protéger l'entreprise au fur et à mesure de sa croissance en réagissant efficacement au changement.
- Encourager la gestion proactive.

- Augmenter la probabilité d'atteindre les objectifs.
- Être conscient de la nécessité d'identifier et de gérer les risques dans l'ensemble de l'organisation.
- Fournir une analyse des opportunités et des menaces.
- Contribuer à l'amélioration de la confiance avec les parties prenantes.
- Fournir une base fiable pour la prise de décision et la planification.
- Prévoit les situations difficiles à venir.
- La continuité des activités est assurée.

II.3.2 Limites

Une des principales difficultés lorsque l'on met en place une analyse de risques est de connaître la gravité et la fréquence d'apparition d'un risque.

L'équipe pluridisciplinaire permet d'y remédier si les membres ont les connaissances dans les domaines étudiés. Cependant les membres de l'équipe identifieront et jugeront les risques différemment selon leurs domaines de compétence, ce qui peut diminuer la pertinence des estimations du risque.

Au sein des entreprises, le programme de management du risque est souvent difficile à mettre en œuvre du fait de résistances au changement. La mise en évidence de risques encourus par l'entreprise est ressentie comme des complications dans le fonctionnement quotidien de l'entreprise et comme une surcharge de travail par l'ensemble du personnel. C'est pourquoi, communiquer et informer l'ensemble du personnel pour mobiliser est un point important pour créer une véritable dynamique et une culture du risque ancrées à tous les niveaux de l'organisation. [110]

Chapitre III : Les méthodes et outils de la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique

III Chapitre III : Méthodes et outils de la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique

III.1 Le but de l'analyse des risques

L'importance du système qualité est reconnue dans l'industrie pharmaceutique et il devient évident que la gestion du risque qualité est une composante primordiale d'un système qualité puissant. Une approche efficace de la gestion du risque qualité permet de :

- Garantir un haut niveau de qualité du médicament pour le patient en donnant des moyens proactifs d'identification et de maîtrise des dommages potentiels pendant le développement et la fabrication.
- Améliorer le processus décisionnel lorsqu'un problème qualité se pose.
- Prendre des décisions plus pertinentes et éclairées, et donner aux autorités compétentes des garanties accrues quant à la capacité d'une entreprise à traiter les risques potentiels et peut influencer sur l'étendue et le niveau de surveillance directe exercée par les autorités compétentes.
- Favoriser un meilleur usage des ressources par toutes les parties. Des risques mieux gérés, c'est aussi un coût du risque plus faible. [17] [20]

III.2 Outils ICH Q9 pour la gestion du risque qualité

III.2.1 Méthodes directes inductives

La méthode inductive consiste à décrire différents enchainements d'événements qui pourraient se transformer en accident [19] et à décomposer la ressource étudiée en sous-ensembles pour lesquels l'identification de la contribution à la sinistralité de la ressource sera plus facile. [20]

III.2.1.1 Analyse préliminaire des risques (APR)

Connue également en anglais sous le nom de *Preliminary Hazard Analysis*, l'Analyse Préliminaire des Risques (APR) est une méthode d'usage très général couramment utilisée pour l'identification des risques au stade préliminaire de la conception d'une installation ou d'un projet. En conséquence, cette méthode ne nécessite généralement pas une

connaissance approfondie et détaillée de l'installation étudiée. Elle peut ainsi être complétée par une méthode de type AMDEC, HAZOP ou arbre de défaillances par exemple.

En ce sens, elle est particulièrement utile dans les situations suivantes :

- Au stade de la conception d'une installation. Elle fournit une première analyse de sécurité.
- Dans le cas d'une installation dont le niveau de complexité ne nécessite pas d'analyses plus poussées au regard des objectifs fixés au départ de l'analyse des risques.

III.2.1.1.1 Principe

L'Analyse Préliminaire des Risques nécessite dans un premier temps :

- d'identifier les éléments dangereux de l'installation. Ces éléments dangereux désignent le plus souvent :
 - Des substances ou préparations dangereuses, que ce soit sous forme de matières premières, de produits finis, d'utilités...,
 - Des équipements dangereux comme, par exemple, des stockages, zones de réception-expédition, réacteurs, fournitures d'utilités (chaudière...),
 - Des opérations dangereuses associées au procédé.
- L'identification de ces éléments dangereux est fonction du type d'installation étudiée.
- Il est également à noter que l'identification de ces éléments se fonde sur la description fonctionnelle réalisée avant la mise en œuvre de la méthode.
- A partir de ces éléments dangereux, l'APR vise à identifier, pour un élément dangereux, une ou plusieurs situations de danger.
- Le groupe de travail doit alors déterminer les causes et les conséquences de chacune des situations de danger identifiées puis identifier les sécurités existantes sur le système étudié. Si ces dernières sont jugées insuffisantes vis-à-vis du niveau de risque identifié dans la grille de criticité, des propositions d'amélioration doivent alors être envisagées. [21]

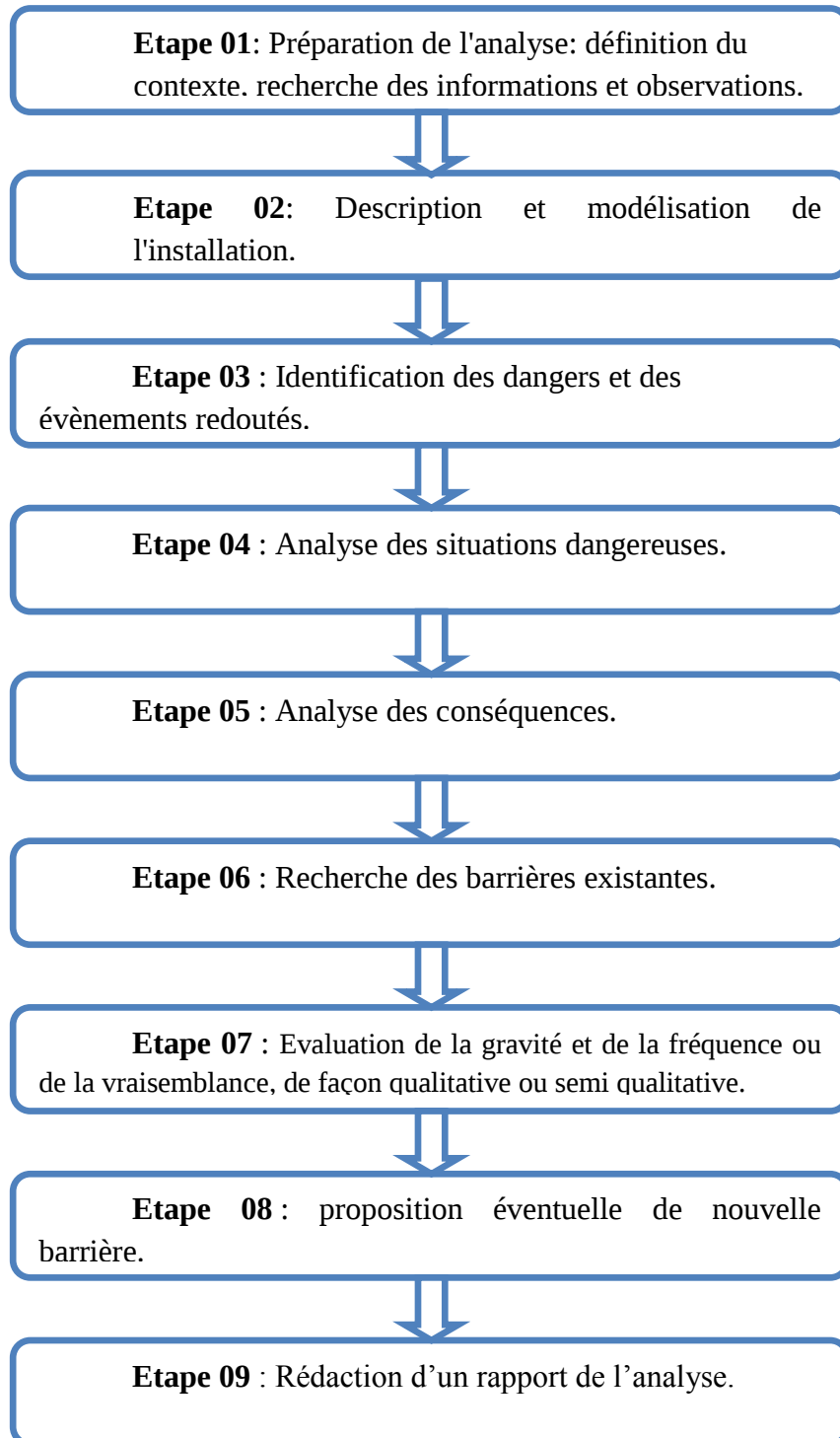


Figure 3: Les étapes de l'analyse préliminaire des risques

Tableau 3: Exemple de rapport d'une analyse préliminaire des risques.

Fonction ou système :									Date :	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
N°	Produit ou équipement	Situation de danger	cause	conséquence	Gravité à priori G0	Mesure de sécurités existantes	Probabilité P	Gravité G	Proposition d'amélioration	Observation

III.2.1.2 Hazard and operability study (HAZOP)

L'analyse de risques HAZOP, acronyme des termes HAZard (danger) et OPerability (fonctionnement), est une méthode de revue systématique particulièrement adaptée pour les études de dangers des installations de procédés industriels.

Elle identifie de façon exhaustive le déroulement des scénarios accidentels conduisant à des risques potentiels d'accidents majeurs (phénomènes dangereux) et les mesures de sécurité en place ou nécessaires, en prenant en compte les différentes phases de vie de l'installation (conception, exploitation, modification, démarrage, arrêt). [67]

III.2.1.2.1 Principe

L'HAZOP suit une procédure assez semblable à celle proposée par l'AMDEC. L'HAZOP ne considère plus des modes de défaillances mais les dérives potentielles (ou déviations) des principaux paramètres liés à l'exploitation de l'installation. De ce fait, elle est centrée sur le fonctionnement du procédé à la différence de l'AMDEC qui est centré sur le fonctionnement des composants de l'installation.

Pour chaque partie constitutive du système examiné (ligne ou maille), la génération (conceptuelle) des dérives est effectuée de manière systématique par la conjonction:

- De mots clés comme par exemple « Pas de » ; « Plus de » ; « Moins de » ; « Trop de ».
- Des paramètres associés au système étudié. Des paramètres couramment rencontrés concernent la température, la pression, le débit, la concentration mais également le temps ou des opérations à effectuer.

Tableau 4: Exemples de mots-clés utilisés dans le cas d'une analyse

Mot-guide	Signification
Ne pas faire	Négation totale de l'intention de conception
Plus	Augmentation quantitative
Moins	Diminution quantitative
En plus de	Modification/diminution qualitative
Inverse	Contraire logique de l'intention de conception
Autre que	Remplacement total

Le groupe de travail doit ainsi s'attacher à déterminer les causes et les conséquences potentielles de chacune de ces dérives et à identifier les moyens existants permettant de détecter cette dérive, d'en prévenir l'occurrence ou d'en limiter les effets. Le cas échéant, le groupe de travail pourra proposer des mesures correctives à engager en vue de tendre vers plus de sécurité.

III.2.1.2.2 Applications

Dans l'industrie pharmaceutique, la méthode d'HAZOP peut être appliquée aux procédés de fabrication, équipements et installations, principalement pour évaluer les dangers des procédés en termes de sécurité. L'HAZOP n'a pas été prévue pour procéder à une estimation de la probabilité d'occurrence des dérives (déviations) ou de la gravité de leurs conséquences. Cet outil est donc parfois qualifié de qualitatif. [21]

III.2.1.3 Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP)

La méthodologie d'Analyse des Dangers et des Points de Contrôle Critiques (Hazard Analysis and Critical Control Point - HACCP) a longtemps été considérée comme un système de management de sécurité alimentaire or c'est avant tout une méthode, un outil de travail, mais pas une norme. [54]

Présentement, il s'agit d'une méthode scientifique, systématique et rationnelle, identifiant les dangers spécifiques et les mesures pour leur contrôle, se focalisant sur la prévention plutôt que sur des actions correctives. Ces principes fondamentaux ont été appliqués par la suite dans d'autres industries telles que l'automobile, l'aviation et l'industrie chimique, pour voir son champ d'application étendu à l'industrie pharmaceutique.

Au sein de l'industrie pharmaceutique, cette méthode est employée dans l'objectif de garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité du produit. Elle permet ainsi de contrôler l'ensemble des risques qui peuvent conduire au non-respect des engagements de l'industrie vis-à-vis des autorités de tutelle.

III.2.1.3.1 Principe

Tableau 5: Les 12 activités de la démarche HACCP.

Phases	Etape	Procédure HACCP
Phase préliminaire	1	- Définir le champ d'étude. - Constitution d'une équipe HACCP pluridisciplinaire.
	2	- Rassembler les données relatives au produit.
	3	-Identification de l'utilisation attendue.
	4	-Description du procédé de fabrication.
	5	-Vérification sur site du diagramme de Fabrication.
Analyse des dangers.	6	-Identification des dangers et les mesures préventives : principe 1.
Caractérisation des points critiques.	7	-Identification des points critiques de contrôle : principe 2.
	8	-Etablissement des limites critiques (valeur cibles, critères) : principe 3.
Définition du système de surveillance.	9	-Etablissement d'un système de surveillance des CCP: principe 4.
	10	-Etablissement d'un plan d'action corrective : principe

		5.
	11	-Etablir la documentation : principe 6.
Vérification de la performance du système HACCP.	12	-vérifier l'application du système HACCP. -Réaliser une revue du système HACCP (système documentaire).

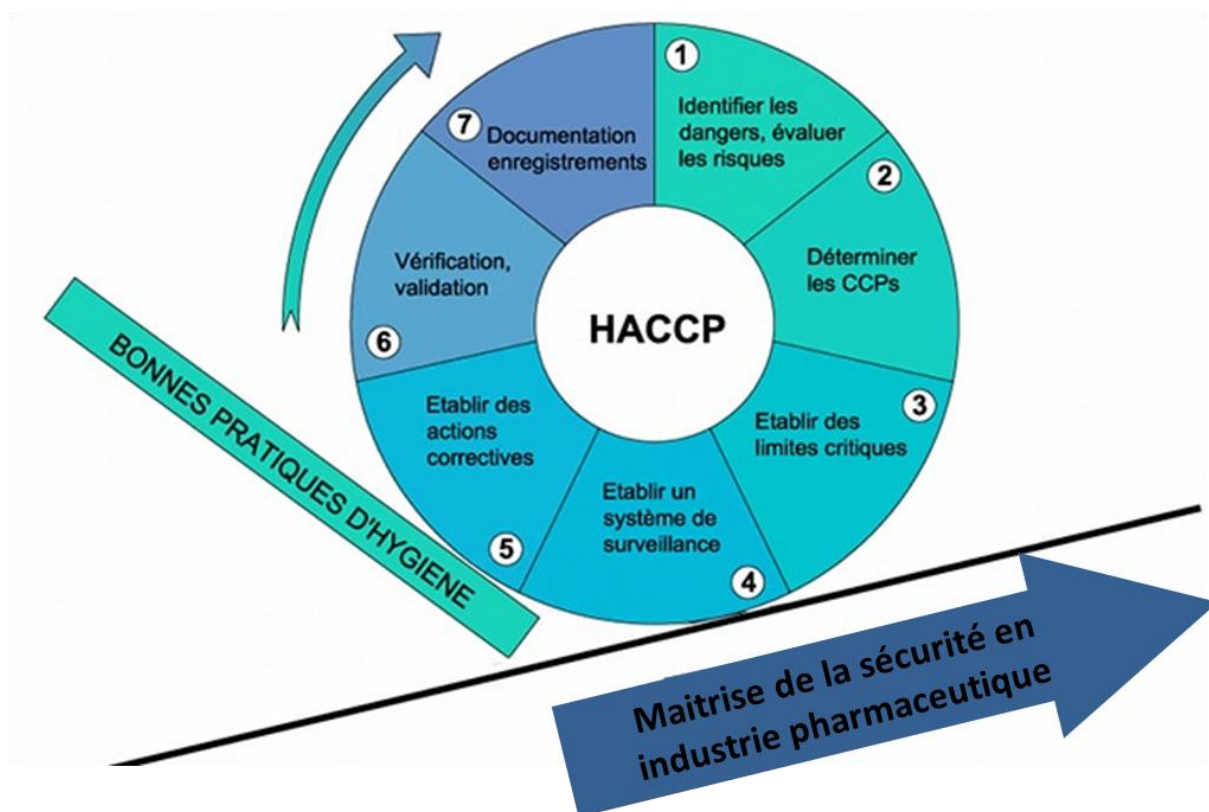


Figure 4: Les 7 principes du système HACCP.

III.2.1.4 Méthode d'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité AMDEC

L'AFNOR, association française de normalisation définit l'AMDEC comme étant une méthode inductive [1], qui permet de réaliser une analyse quantitative; c'est-à-dire la mesure des défaillances du système par une cotation de trois paramètres que sont la gravité, la fréquence et la détectabilité, et qualitative des défaillances, par l'observation du processus et de la relation cause à effet.

L'utilisation de l'AMDEC peut paraître fastidieuse ; cependant, les gains qu'elle permet de réaliser sont très souvent bien plus importants que les efforts de mise en œuvre qu'elle suggère. [22]

L'AMDEC est probablement l'outil le plus connu et le plus utilisé dans les industries de santé et qui a pour objectif de détecter les défaillances d'un produit, révéler les causes, réduire leurs effets, définir les actions à entreprendre pour éliminer ces défaillances, et documenter le processus du développement.

III.2.1.4.1 Types de l'AMDEC

Il existe plusieurs types d'AMDEC, parmi les plus importants, on mentionne :

- **L'AMDEC PRODUIT** : Elle sert à assurer la fiabilité d'un produit en améliorant sa conception.
- **L'AMDEC PROCESSUS** : Assure la qualité d'un produit en améliorant les opérations de production de celui-ci.
- **L'AMDEC MOYEN DE PRODUCTION** : Elle assure la disponibilité et la sécurité d'un moyen de production en améliorant sa maintenance. [64]

III.2.1.4.2 Terminologie

L'AMDEC repose notamment sur les concepts de :

- **Défaillance**

Une défaillance est la cessation de l'aptitude d'une entité à accomplir une fonction requise. La défaillance peut être complète; il s'agit de la cessation de la réalisation de la fonction du dispositif. La défaillance peut être partielle; il s'agit de l'altération de la réalisation de la fonction d'un dispositif.

- **Mode de défaillance**

Un mode de défaillance est la manière par laquelle un dispositif peut venir à être défaillant, c'est-à-dire à ne plus remplir sa fonction.

- **Cause de défaillance**

Une cause de défaillance est l'événement initial pouvant conduire à la défaillance d'un dispositif par l'intermédiaire de son mode de défaillance.

- **Effet de la défaillance**

L'effet d'une défaillance est, par définition, une conséquence subie par l'utilisateur. Il est associé au couple (mode-cause de défaillance) et correspond à la perception finale de la défaillance. [22]

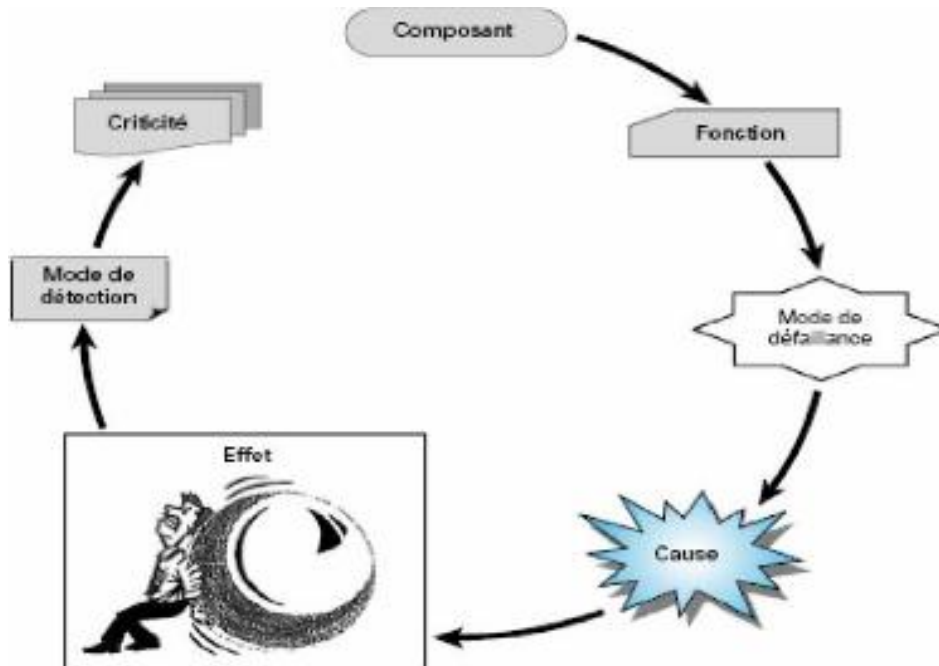


Figure 5: Processus de l'AMDEC.

III.2.1.4.3 Les étapes de la méthode AMDEC

La méthode s'inscrit dans une démarche en huit étapes rassemblées dans la figure ci-dessous :

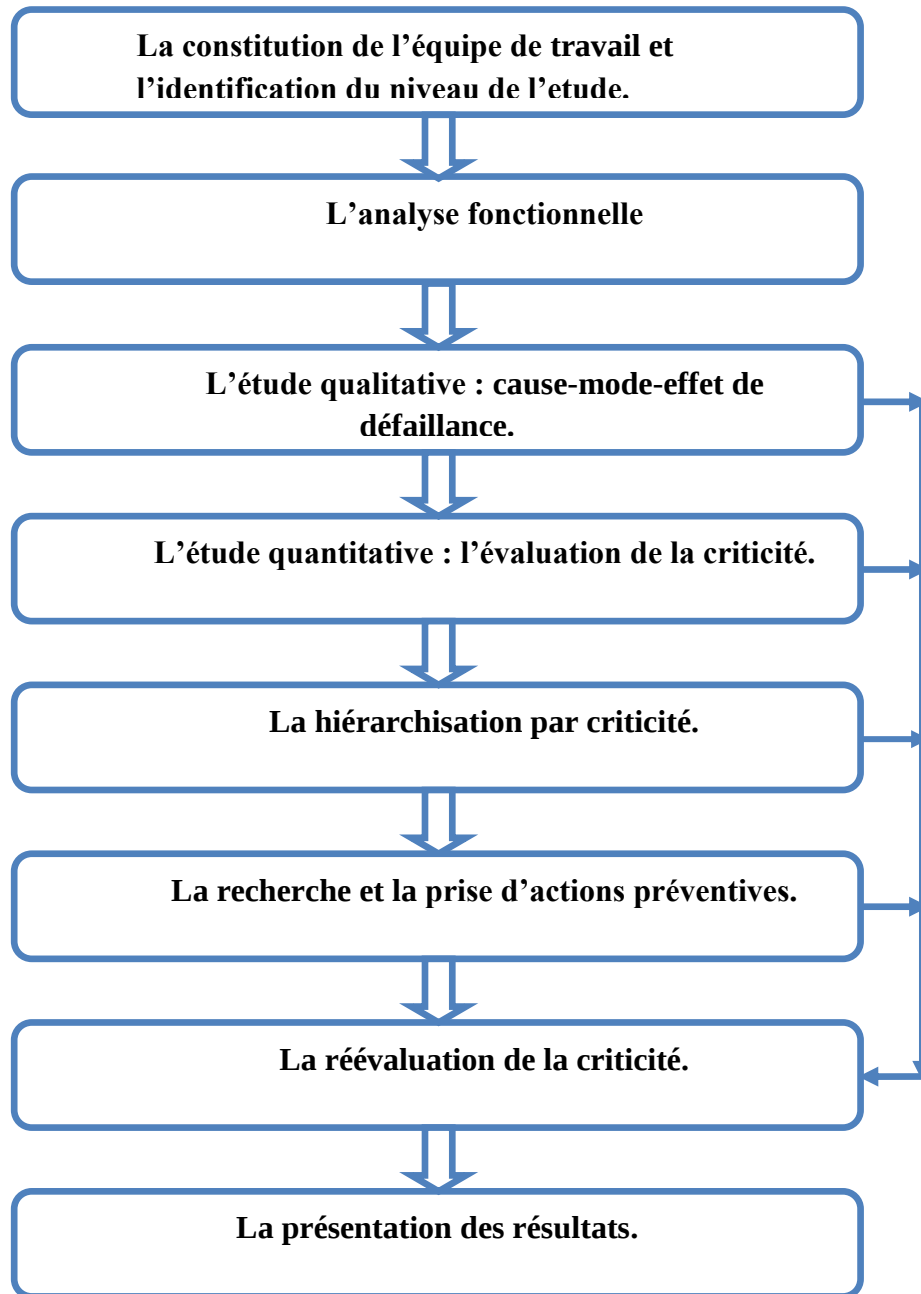


Figure 6: La démarche AMDEC

- **Constitution d'un groupe de travail**

Le demandeur constitue un groupe de travail pluridisciplinaire qui est composé des personnes responsables et concernées pouvant apporter des informations nécessaires à l'analyse, grâce à leurs connaissances techniques ou à leurs expériences sur des moyens similaires. [22]

- **Analyse fonctionnelle**

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

Pour réaliser correctement l'analyse fonctionnelle il faut effectuer trois étapes principales :

Définir le besoin à satisfaire.

Définir les fonctions qui correspondent au besoin.

Établir l'arbre fonctionnel afin de visualiser l'analyse fonctionnelle. Très souvent les fonctions principales comportent des sous-fonctions ou résultent d'un ensemble de fonctions élémentaires.

- **Étude qualitative des défaillances**

Celle-ci consiste à identifier toutes les défaillances possibles, à déterminer les modes de défaillance, à identifier les effets relatifs à chaque mode de défaillance, à analyser et à trouver les causes possibles des défaillances potentielles.

- **Étude quantitative**

Il s'agit d'une estimation de l'indice de criticité du trio cause-mode-effet de la défaillance potentielle étudiée selon certains critères.

La criticité est une évaluation quantitative de la défaillance, évaluée à partir de la combinaison de trois facteurs :

- la fréquence d'apparition du couple mode-cause ;
- la gravité de l'effet ;

- **Possibilité d'utiliser les signes de détection [22]**

A partir de chaque fonction identifiée, pour chaque défaillance possible, le groupe de travail doit noter sa criticité selon des critères à définir ensemble, basés la plupart du temps sur une cotation préalablement définie.

Exemple de critères (pour une AMDEC Moyen de production) :

1- Gravité des effets de la défaillance (G)

Il s'agit ici de rechercher la hiérarchisation de la gravité des effets :

Tableau 6: Grille de cotation de la gravité (G)

Niveau	Valeur	Définition
Mineure	1	La défaillance arrête le composant mais pas l'installation qui continue à fonctionner en mode dégradé
Moyenne	2	La défaillance arrête l'équipement mais pas la production qui continue à fonctionner en mode dégradé
Majeure	3	La défaillance arrête la production et nécessite une intervention de maintenance
Importante	4	La défaillance arrête la production impliquant des problèmes graves pour les hommes ou l'installation

1- Fréquence d'apparition de la défaillance (F) ou la probabilité d'occurrence :

L'occurrence est la probabilité d'apparition du mode de défaillance.

Tableau 7: Grille de cotation de la fréquence (F)

Niveau	Valeur	Définition
Exceptionnel	1	Pas de mémoire de participant
Rare	2	Cela est déjà arrivé 1 ou 2 fois
Fréquent	3	Cela est déjà arrivé plusieurs fois
Certain	4	Cela arrivera à coup sûr

2- Capacité de détection de la défaillance (D)

La non-détection est la probabilité de ne pas détecter le mode de défaillance, avant que celui-ci ne quitte son lieu de production.

Il faut coter, ici, l'efficacité du plan de surveillance ou du plan de contrôle, qu'il soit actuel ou envisagé. [23]

Tableau 8: Grille de cotation de la détection (D)

Niveau	Valeur	Définition
Evident	1	Détection certaine
Possible	2	Détectable par l'opérateur
Improbable	3	Difficilement détectable
Impossible	4	Indétectable

3- Calcul de l'IPR avant les actions :

Le développé étant *Risk Priority Number* (RPN) en anglais et indice de priorité de risque (IPR) en français, ou encore indice de criticité, vous retrouvez le C de AMDEC [23]:

L'indice de criticité (C) ou IPR s'obtient en multipliant ces trois notes précédentes :

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

Selon la valeur de C ou IPR calculée, on décide des actions (et des délais) à entreprendre telles que présentées dans le tableau ci-dessous [64] :

Valeur	Définition
$1 < C < 8$	Négligeable : on les laisse de côté
$8 < C < 14$	Moyenne : on se pose la question de les laisser ou les conserver
$14 < C < 27$	Élevée : il faut trouver des actions à mettre en œuvre et estimer l'importance de mettre en stock les composants ou organes
$27 < C < 64$	Interdit : il faut trouver des actions à mettre en œuvre et mettre obligatoirement en stock les composants ou organes

- **Hierarchisation**

La hiérarchisation permet de classer les modes de défaillances et d'organiser leur traitement par ordre d'importance. Le classement est fait par ordre décroissant généralement en quatre catégories ($C > 100$; $100 > C > 50$; $50 > C > 20$; $20 > C$). Ce classement permet de moduler les actions préventives. Leur priorité varie en fonction de la catégorie. [23]

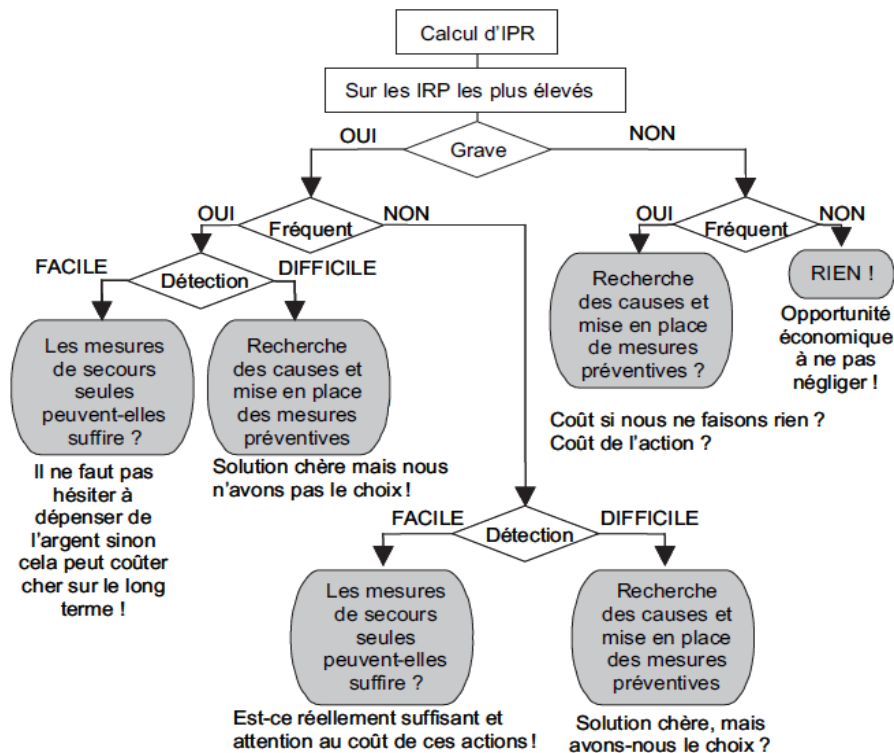


Figure 7: Synthèse des actions possibles suite au calcul de l'IPR.

- **Recherche des actions préventives/correctives**

Après le classement des différents modes de défaillances potentielles d'après les indices de criticité, le groupe désigne les responsables de la recherche des actions préventives ou correctives. En pratique, le groupe de travail s'attache à réduire l'indice de criticité par des actions qui visent:

- la réduction de la probabilité d'occurrence.
- la réduction de la probabilité de non-détection.
- la réduction de la gravité de l'effet de défaillance.

- **Suivi des actions prises et la réévaluation de criticité**

Un nouvel indice de criticité est calculé de la même façon que lors de la première évaluation, en prenant en compte les actions prises.

L'objectif de cette réévaluation est de déterminer l'impact et l'efficacité des actions prises. Le nouvel indice de criticité doit donc être inférieur au seuil de criticité.

- **Présentation des résultats**

Pour pouvoir effectuer et appliquer la méthodologie AMDEC, des tableaux sont conçus spécialement pour le système étudié et préparés en fonction des objectifs recherchés. [24]

III.2.1.4.4 Avantages et les limites

L'AMDEC s'avère très efficace lorsqu'elle est mise en œuvre pour l'analyse de défaillances simples d'éléments conduisant à la défaillance globale du système. De par son caractère systématique et sa maille d'étude généralement fine, elle constitue un outil précieux pour l'examinations et l'identification de défaillances potentielles (cause, effet) et un moyen d'en limiter les effets ou d'en prévenir l'occurrence. [21]

Cependant elle présente quelques limitations :

- la qualité d'une AMDEC dépend complètement de la qualité des études réalisées en amont et, en particulier, de l'analyse fonctionnelle. Elle dépend également de la qualité de la communication à l'intérieur du groupe de travail ;
- il faut reconnaître une certaine lourdeur de la méthode, tant au point de vue du volume de la documentation nécessaire, que du temps passé à l'analyse (compter une journée d'analyse pour un dispositif comprenant entre 10 et 15 composants et/ou organes) ;
- dans tous les cas, il convient d'éviter la réalisation de l'AMDEC « Parapluie » qui est là pour se donner bonne conscience vis-à-vis des utilisateurs ;
- il faut remarquer la difficulté ou même l'impossibilité de prendre en compte les phénomènes combinatoires ou dynamiques ou les pannes

multiples. D'autres méthodes (arbre de défaillances, méthode de combinaison de pannes, etc.) sont alors plus adaptées ;

- l'AMDEC est par nature mieux adaptée aux dispositifs mécaniques et analogiques qu'aux systèmes numériques ;
- pour garantir l'exhaustivité de l'AMDEC, il est nécessaire d'envisager l'ensemble des modes de défaillance et de ne pas en ignorer certains sous prétexte que leur probabilité d'apparition est négligeable. [22]

III.2.2 Méthode directe déductive

La méthode déductive est une méthode qui consiste à formuler une hypothèse afin d'en déduire des conséquences observables permettant d'en déterminer la validité [19]. Les méthodes déductives fonctionnent à l'opposé des méthodes inductives : on recherche les causes immédiates de la sinistralité de la ressource considérée, puis on recherche les causes de ces causes, etc., jusqu'à atteindre des causes pour lesquelles une probabilité d'occurrence peut être estimée. [20]

III.2.2.1 Méthode de l'Arbre de Défaillances (AdD)

L'analyse par l'Arbre de Défaillances d'un événement redouté peut se décomposer en trois étapes successives: définition de l'événement redouté étudié, élaboration de l'arbre, exploitation de l'arbre.

Il convient d'ajouter à ces étapes, une étape préliminaire de connaissance du système, primordiale pour mener l'analyse et nécessitant le plus souvent une connaissance préalable des risques.

III.2.2.1.1 Définition de l'évènement redouté

La définition de l'événement final dont on veut représenter les scénarios de survenues et qui fera l'objet de l'analyse, est une étape cruciale pour la construction de l'arbre. S'agissant d'une méthode qui peut se révéler rapidement lourde à mener, elle doit être réservée à des événements jugés particulièrement critiques.

L'évènement redouté doit être défini de façon explicite et précise. Ce sera l'évènement-sommet de l'arbre.

Un arbre n'a qu'un seul évènement sommet, il en découlera les évènements intermédiaires.

III.2.2.1.2 Elaboration de l'arbre

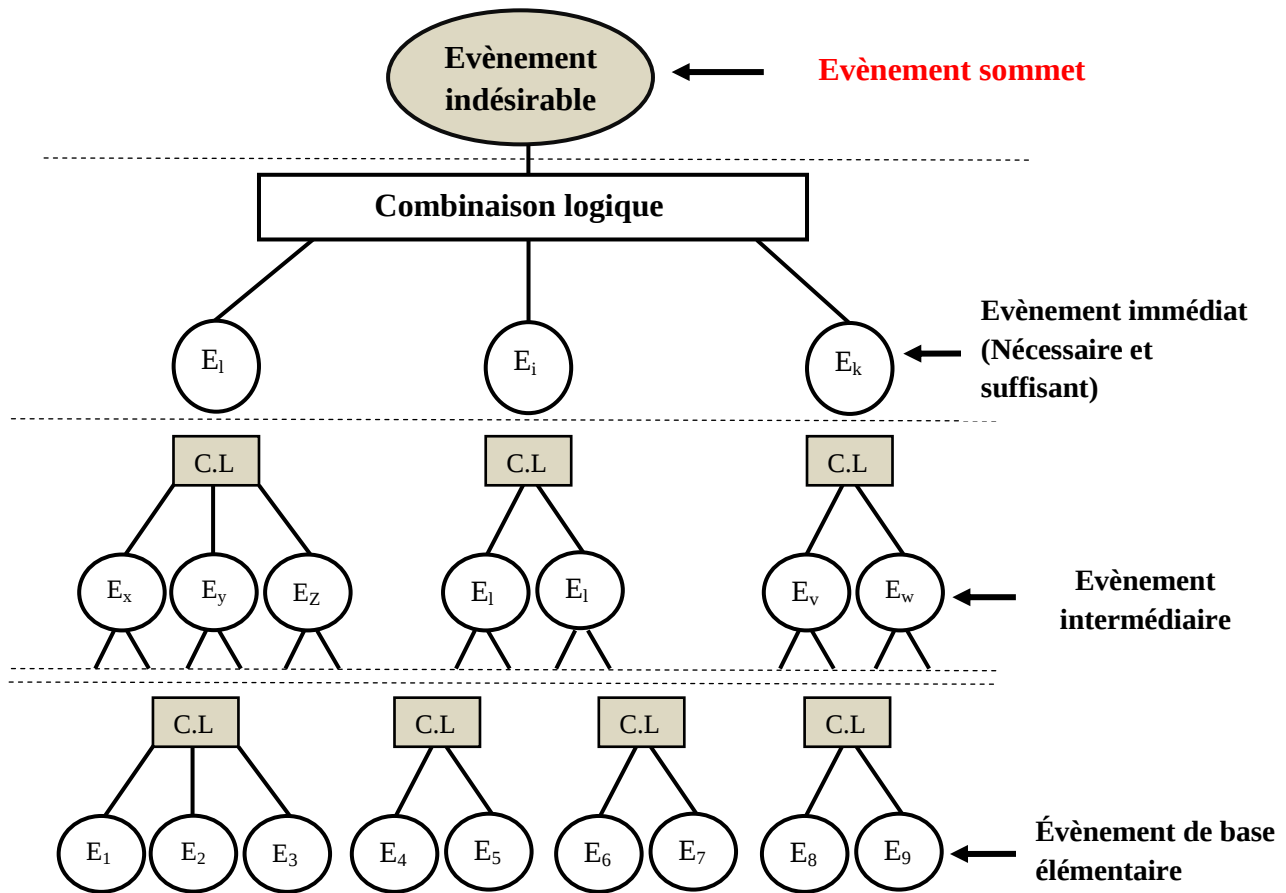
La construction de l'Arbre de Défaillances vise à déterminer les enchaînements d'évènements pouvant conduire à l'événement final retenu. On se pose la question «quels événements ou combinaisons d'événements et de conditions pourraient produire cet événement ?» (On cherche des événements plus réduits «causes» qu'on appellera des «événements intermédiaires»).

On représente ensuite, avec des connecteurs logiques (OU, ET, ...), les réponses trouvées. La mise en œuvre préalable d'autres méthodes d'analyse des risques de type inductif (HACCP, AMDEC, HAZOP, ...) facilite grandement la recherche des défaillances pour l'élaboration de l'arbre.

On arrête de décomposer à chaque fois qu'on arrive à des événements sous des conditions dont on connaît bien le cas ou la fréquence d'apparition, et lorsque toutes les causes potentielles correspondent à des événements élémentaires. On arrive alors à l'événement de base, qui ne peut plus se décomposer. C'est un événement qui doit être bien connu par l'équipe d'analyse.

Les événements de base d'un arbre de défaillances doivent être strictement indépendants.

III.2.2.1.3 Représentation de l'arbre



Un Arbre de Défaillances est généralement présenté de haut en bas (schéma). La ligne la plus haute ne comporte que l'évènement redouté dont on cherche à décrire comment il peut se produire. Chaque ligne détaille la ligne supérieure en présentant la (ou les) combinaison(s) susceptible(s) de produire l'évènement de la ligne supérieure auquel elles sont rattachées. Les liens entre les différents évènements identifiés sont réalisés grâce à des portes ou connecteurs logiques (de type «ET» et «OU» par exemple).

III.2.2.1.4 Exploitation de l'arbre

A l'aide de règles mathématiques et statistiques, il est alors théoriquement possible d'évaluer la probabilité de survenue de l'évènement redouté «sommet» (le point de départ de l'étude) à partir des probabilités des événements sur lesquels la décomposition s'est arrêtée.

C'est une exploitation quantitative, l'AdD permet aussi d'établir la liste des combinaisons d'évènements et de conditions suffisantes pour provoquer l'évènement étudié.

III.2.3 Autres outils

III.2.3.1 Brainstorming (Remue – Méninges)

Dans une entreprise, le brainstorming est une technique qui consiste à réunir un groupe de collaborateurs afin qu'ils produisent collectivement un maximum d'idées nouvelles sur un thème donné. "Un brainstorming peut-être organisé à chaque fois qu'il manque une solution satisfaisante et toute faite à un problème", analyse Isabelle Jacob, dirigeante du cabinet Iris Consultants et du centre Iris de formation à la créativité.

III.2.3.1.1 Description - Réalisation – Organisation

Le brainstorming s'organise autour d'un organisateur, qui réunit, en général un groupe d'une dizaine de personnes.

Le but est de noter sur un support (tableau) toutes les propositions d'idées à la question posée par l'animateur. Les propositions d'idées peuvent se faire sous un mode structuré ou non (choix fait par l'organisateur):

- **Mode structuré:** chacun donne une proposition tour à tour et/ou peut passer son tour s'il manque d'idée.
- **Mode non structuré:** chaque personne exprime les idées qui lui viennent.

Dans un premier temps on ne fait qu'exprimer les idées et les reporter sur le support en les numérotant, il ne faut pas débattre sur la pertinence ou non de l'idée (toutes les idées sont acceptables). Une fois la phase de récolte d'idée effectuée, classer les idées (par la même nature...), les reformuler si elles ne sont pas claires, et rejeter les idées qui ne répondent pas au sujet.

Dès lors que les bonnes idées sont identifiées, il est désormais nécessaire d'utiliser d'autres outils qualitatifs pour les mettre en œuvre. [65]

III.2.3.2 QQQQCP

Le QQQQCP est un système de questionnement empirique, qui permet de structurer les informations sur un sujet. Les questions sont les suivantes: Qui? Quoi? Où? Quand? Comment? Pourquoi? cette technique est également connue sous le nom des 5W (Who, What, Where, When, Why).

Pour mettre en œuvre le QQQQCP, il faut que l'objectif principal soit bien déterminé. Ce système permet d'effectuer une investigation sur un problème, une amélioration ou d'établir une procédure par l'intermédiaire de six questions. L'analyse de ces questions

permet de mieux comprendre le problème et d'en définir les causes, ou l'amélioration et les actions à apporter.

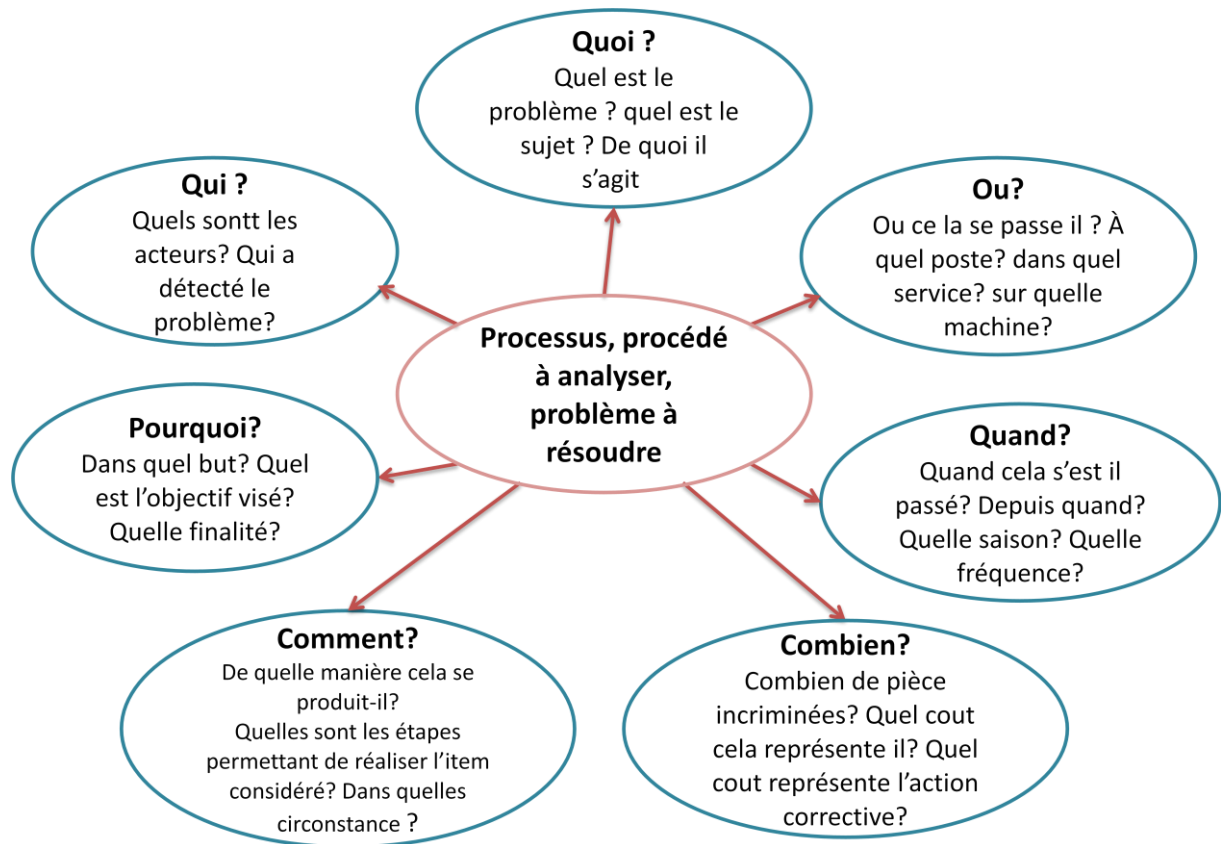


Figure 8: Le système questionnaire pertinent de la méthode QQQQCP

III.2.3.3 Diagramme de PARETO

Le diagramme de Pareto est un outil graphique d'analyse, de communication et de prise de décision très efficace. La popularité des diagrammes de Pareto (Vilfredo Pareto (1848-1923), économiste italien rendu célèbre pour son observation révélant que 20% de la population italienne possédaient 80% des richesses, généralisée plus tard en distribution ou loi de Pareto, ou encore loi des 20/80) est due au fait que de nombreux phénomènes observés obéissent à la loi des 20/80, qui stipule que 20% des causes possibles produisent à elles seules 80% des effets .Par conséquent il suffit de travailler prioritairement sur ces 20% de causes pour influencer fortement les effets du phénomène.

Le diagramme de Pareto se présente sous la forme d'un histogramme de distribution, dont les plus grandes colonnes sont conventionnellement à gauche et vont par ordre décroissant vers la droite. Une ligne de cumul indique l'importance relative cumulée des colonnes.

L'intérêt du diagramme de Pareto est de montrer que, dans un premier temps, il est plus «payant» d'attaquer les trois ou quatre premières causes de défauts que de chercher à élucider des causes qui n'apparaissent que très rarement. On discerne ainsi aisément les quelques causes essentielles parmi les nombreuses causes insignifiantes. [25] [26]

III.2.3.4 Diagramme d'ISHIKAWA

Le diagramme d'Ishikawa (ou diagramme en arête de poisson, diagramme cause-effet ou 5M) est un outil qui permet d'identifier les causes d'un problème, de limiter l'oubli des causes et de fournir des éléments pour l'étude des solutions. Cette méthode agit sur les causes pour corriger les défauts et donner des solutions en employant des actions correctives.

III.2.3.4.1 Déroulement du diagramme d'Ishikawa

- **Étape 1** : Définir clairement le problème: placer une flèche horizontale, pointée vers le problème.
- **Étape 2** : Classer les causes recherchées en grandes familles.
 - **Matière:** matière première, pièce, qualité, ...
 - **Matériel:** machines, outils, équipements, maintenances, ... recense les causes qui ont pour origine les supports techniques et les produits utilisés.
 - **Main d'œuvre:** directe, indirecte, motivation, formation, absentéisme, expérience, problème de compétence,
 - **Milieu:** environnement physique, lumière, bruit, poussière, localisation, aménagement, température, législation,
 - **Méthode:** instructions, manuels, procédures, modes opératoires utilisés,

Ou peut ajouter aux 5M deux critères supplémentaires (Management et Moyens financiers) pour obtenir les 7M.

- **Étape 3** : Flèches secondaires : ces flèches secondaires correspondent au nombre de familles de causes identifiées. Il faut les raccorder à la flèche horizontale. Chaque flèche identifie une des familles de causes potentielles.
- **Étape 4** : Mini flèches : les causes rattachées à chacune des familles sont inscrits sur des mini flèches. Il faut avoir toutes les causes potentielles.

- **Étape 5 : Finalisation:** Il faut rechercher parmi les causes potentielles les causes réelles du problème. Il faut agir dessus, les corriger en proposant des solutions. [112]

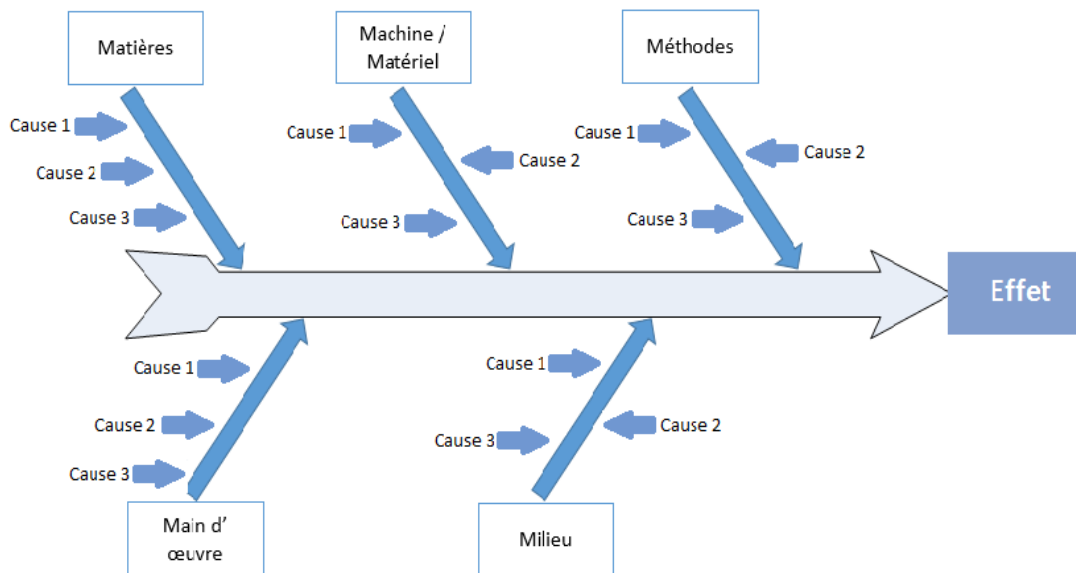


Figure 9: Diagramme d'Ishikawa / de causes et effets.

III.2.3.5 Matrice de comptabilité et critères de choix

La matrice de comptabilité est un outil d'aide à la prise de décision qui permet de rechercher un problème, une solution, une action à entreprendre suivant des critères de choix qui sont l'objectif, les contraintes et les fonctions. Cette matrice se représente sous la forme d'un tableau à double entrée, croisant des critères de choix et des solutions, des problèmes ou bien des actions d'amélioration.

On définit tous les critères de choix, on liste les problèmes, les solutions ou les actions à entreprendre parmi lesquels on doit faire un choix. Ensuite on réalise la matrice sous la forme d'un tableau à double entrée avec en ligne les différents choix, et en colonne les problèmes, les solutions ou les actions.

Ensuite, on remplit les cases avec un "+" en cas de compatibilité entre le critère et le sujet, avec un "-" en cas d'incompatibilité entre le critère et le sujet, avec un "?" en cas de relation inconnue ou ne pouvant pas être déterminée, et "Rien" dans le cas où il y a une indépendance entre le critère et le sujet.

Enfin, on compare en fonction des scores les sujets. Les problèmes ou les solutions ne répondant pas à un ou plusieurs critères sont éliminés, quant à ceux répondant à la plupart ou à tous les critères sont retenus. [68]

III.2.3.6 Vote pondéré

Cette technique permet d'accorder une importance différente à chaque cause. Chaque intervenant doit attribuer un nombre de points à chaque cause identifiée. La cause ayant le plus de points sera celle à traiter en priorité.

Le vote pondéré permet de prendre une décision quand un groupe n'est pas d'accord sur la solution à adopter. C'est un processus de décision efficace qui permet de prendre une décision sur laquelle il y a une bonne adhésion du groupe. On fait la distinction entre le vote pondéré simple et le vote pondéré multicritère.

Le vote pondéré simple est sans critère spécifique ; on l'utilise lorsque le problème n'est pas trop complexe. Chaque membre choisit les causes ou les solutions les plus importantes selon lui et les classe par ordre d'importance en leur donnant une note établie selon une échelle établie préalablement. On additionne les points de tous les membres et on retient l'option qui présente le plus haut ou le bas total selon le choix de l'échelle.

Le vote pondéré multicritère permet que chacune des causes soient pondérées en fonction de critères. Le groupe se met d'accord sur les critères à retenir. On élabore un tableau dans lequel, on met en colonne les risques des causes ou les solutions et en ligne les critères. On calcule le poids relatif de chaque cause par la multiplication des poids attribués par chacun des critères. Le groupe est en mesure de décider des causes qui seront en priorité retenues pour analyse. [68]

Chapitre IV : Les médicaments hautement actif

IV Chapitre IV : Les médicaments hautement actifs

IV.1 Substances hautement actives et cytotoxiques

IV.1.1 Définition d'une substance hautement active

La définition d'une substance hautement active dite en anglais HPAPI (Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients) varie selon la littérature, mais est généralement définie comme suit :

- Ingrédient Pharmacologiquement Actif (IPA) dit en anglais API (Active Pharmaceutical Ingredient) ou un intermédiaire pharmacologiquement actif ayant une activité biologique d'environ 150 µg/kg de poids corporel ou moins chez les humains (dose quotidienne thérapeutique égale ou inférieure à 10 mg).
- Un API ou un intermédiaire avec une limite d'exposition professionnelle (OEL) égale ou inférieure à 10 µg/m³ d'air en moyenne pondérée en fonction du temps sur 8 heures.
- Ingrédient pharmacologiquement actif ou intermédiaire présentant une sélectivité élevée (c.-à-d. la capacité de se lier à des récepteurs spécifiques ou d'inhiber des enzymes spécifiques) et/ou ayant le potentiel de provoquer un cancer, des mutations, des anomalies du développement ou une toxicité pour la reproduction à faibles doses.
- Un nouveau composé dont la puissance et la toxicité sont inconnues. [47]

IV.1.2 Définition d'un cytotoxique

Une molécule cytotoxique est une substance ou partie d'une cellule spécialisée capable de détruire des cellules, par un processus entraînant des lésions cellulaires ou la mort cellulaire. Le terme *cytotoxique* désigne le plus souvent l'effet d'un médicament de chimiothérapie sur les cellules cancéreuses, en les empêchant de se diviser et de se multiplier et en provoquant la réduction de la taille des tumeurs. [69]

IV.1.3 Classification des substances hautement actives et des cytotoxiques

IV.1.3.1 Historique de la classification des produits dangereux

À la fin des années 1980, lors d'une réunion sur la sécurité pharmaceutique, la question de la protection des scientifiques de la recherche et du développement a été abordée. À cette époque, les limites d'exposition professionnelle (LEP) sont généralement des limites moyennes pondérées en fonction du temps sur huit heures qui sont censées représenter les niveaux de concentration dans l'air que des travailleurs en bonne santé pourraient inhaler en toute sécurité jusqu'à quarante heures par semaine pendant toute une vie professionnelle. Cinq entreprises (Syntex, Merck, Abbott, Upjohn et Lilly), se sont portées volontaires pour travailler sur le problème de LEP d'un nouvel IPA développé.

Un autre concept utilisé par les professionnels de la sécurité dans le monde entier consiste à supposer que quelque chose est dangereuse jusqu'à ce qu'elle soit démontrée qu'elle ne l'est pas. Au cours du développement du concept, on s'est vite aperçu que l'on pouvait établir un nombre presque infini de catégories sur la base des données de toxicité et de puissance pharmacologique. Aux fins de cette discussion, le terme "catégorisation" est utilisé. Il varie considérablement d'une entreprise à l'autre, c'est-à-dire que chaque entreprise construira sa propre catégorisation selon ses exigences, du fait qu'on est toujours limité par la description du lieu de travail.

La plupart des systèmes sont soit des systèmes à quatre catégories (similaires au système SafeBridge) soit des systèmes à cinq catégories (comme décrit par Naumann et al). Des systèmes à trois et six catégories sont également connus pour être en pratique. [48]

IV.1.3.2 Le système de SafeBridge

Le système SafeBridge "Occupational Health Toxicity / Potency Categorization and Handling Practices" est un système à quatre catégories qui classe toutes les substances pharmaceutiques actives dans l'une des quatre catégories. Les composés de catégorie 1 sont essentiellement non toxiques, les composés de catégorie 2 représentent la plupart des produits pharmaceutiques, et les composés de catégorie 3 et 4 sont considérés comme puissants ou très puissants et nécessitent des mesures de contrôle de haut niveau pour prévenir l'exposition.

Le tableau présente les caractéristiques des composés qui constitue la catégorisation de système SafeBridge dans les quels “les produits hautement actifs” entrent dans les deux dernières catégories pertinentes. [49]

Tableau 9: La catégorisation du système safeBrige.

Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4
Irritant pour la peau et les yeux Faibles effets systémiques aigus ou chroniques Faible puissance (effets à 10-100mg/kg ou plus) Effets réversibles. L'apparition des symptômes est immédiate N'est pas mutagène, toxique pour la reproduction ou le développement, ni cancérigène. Possède des propriétés d'alerte (aucun seuil de concentration pouvant causer des effets toxiques) Limite d'exposition professionnelle (LEP) d'environ	Toxicité systémique modérée à élevée, telle que la toxicité cardiaque ou hépatique. Toxicité systémique réversible Toxicité systémique chronique modérée à faible gravité (toxicité observée à environ 1-10mg/kg) Corrosif Sensibilisants faibles (cutanés ou respiratoires) Modérément absorbés par inhalation ou par exposition cutanée. L'apparition des symptômes peut être immédiate ou retardée. Un degré modéré d'intervention médicale (c'est-à-dire ne mettant pas la vie en danger) peut être nécessaire. Peut avoir des propriétés médiocres ou inquiétantes	Pouvoir pharmacologique significativement élevé (effets à environ 0,01-1mg/kg ou 10mg de dose clinique) Effets irréversibles Mutagénicité Cancérogénicité Toxicité pour le développement et/ou la reproduction Bien absorbés par les voies d'exposition professionnelle Agents sensibilisateurs Effets systématiques graves aigue / chronique Nécessité potentielle d'une intervention médicale immédiate Propriétés insuffisantes en matière d'avertissement Les limites d'exposition professionnelle (LEP) vont d'environ 30ng/m³ à 10µg/m³.	Activité pharmacologique très puissante (observée à environ 10mg/kg) Effets irréversibles Mutagénicité Cancérogénicité Toxicité pour le développement et/ou la reproduction Bien absorbé par les voies d'exposition professionnelle Effets systémiques aigus ou chroniques graves Peut affecter des sous-populations sensibles de manière significative (par exemple, les asthmatiques). Les limites d'exposition professionnelle sont d'environ 30ng/m³ ou moins

0,5mg/m ³ ou plus.	N'est pas mutagène, ni toxique pour la reproduction ou le développement, ni cancérigène Les limites d'exposition professionnelle (LEP) varient de 10 µg/m³ à 0,5 mg/m³ environ.		
-------------------------------	---	--	--

Le système Safebridge reconnaît qu'avec des données de sécurité limitées, on ne peut faire que des classifications de danger très générales. Il est également très utilisable par de nombreuses entreprises qui manipulent des composés à petite échelle, mais très puissants, dans une seule zone séparée (cas de produit d'oncologie). Pourtant, s'il n'y a pas assez d'informations sur la sécurité pour estimer la limite d'exposition professionnelle (LEP) avec plus de précision, un autre système peut être plus utile.

Les mesures de contrôle visant à respecter une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) de 1mg/m³ peuvent être exagérées et trop coûteuses pour un composé dont la VLEP est de 10mg/m³ lorsqu'il est fabriqué à grande échelle.

Merck a publié un système de "limite de contrôle de l'exposition basée sur la performance" « five-band » [Naumann et al. 1996] qui répond à ce scénario. [50]

IV.1.3.3 Système de Naumann

Merck a mis en place un programme depuis 1979 de la création de l'Industrial Toxicology Advisor Committee (ITAC) - afin de fixer des limites d'exposition professionnelle (LEP) pour les produits pharmaceutiques et de fournir des conseils spécifiques pour les agents dits CMTR (carcinogènes, mutagènes, tératogènes et reprotoxique).

Des améliorations ont été apportées à la méthodologie par Naumann et Weideman 1995, Naumann et Sargent 1997, Silverman et al 1999 ou ils sont arrivés à établir un système de catégorisation « performance-based exposure control limits (PB-ECLs) » (terme utilisé par Merck pour désigner les bandes de contrôle) sous l'égide de l'ACGIH, de l'AIHA, de l'OIT,

de l'IOHA, du NIOSH, de l'OSHA et de l'OMS. L'approche fondée sur la performance repose sur l'association de deux éléments indissociables :

- Un système de classification des risques utilisé pour classer les composés dans une série de catégories de risques sanitaires de gravité croissante, en fonction de leurs propriétés pharmacologiques et toxicologiques inhérentes.
- L'existence de stratégies prédéfinies correspondantes connues pour fournir le degré de contrôle nécessaire aux employés et à l'environnement pour les composés de ces catégories. [51]

Les critères utilisés pour répartir les composés hautement actifs dans les catégories PB-ECL sont énumérés dans le tableau [50] :

Tableau 10: La catégorisation du système de Naumann.

+3	4	5
Une puissance de 0,1-1mg/jour	Puissance de 0,01-0,1mg/jour	Puissance inférieure à 0,01 mg/jour
Effets aigus modérés à très graves	Effets aigus très graves	Effets aigus extrêmement graves
Propriétés de d'alerte équitable/mauvaise	Mauvaises propriétés d'alerte	Pas de propriétés d'alerte
Traitement médical possible	Peut être traité	Ne peut pas être traité
Une intervention médicale immédiate peut être envisagée.	Intervention médicale immédiate requise	Intervention médicale immédiate
DL50 orale 0,5-5mg/kg	DL50 orale 0,5-5mg/kg	DL50 orale inférieure à 0,05mg/kg
irritant	Corrosif	Extrêmement corrosif
Fortement sensibilisant	Sensibilisant	Extrêmement sensibilisant
Effets chroniques modérés probables	Effets chroniques élevés connus	Effets chroniques extrêmes connus
Effets cumulatifs modérés	Effets cumulatifs élevés	Effets cumulatifs extrêmes
Effets lentement réversibles LEP=10µg/m3	Effets irréversibles	Effets irréversibles LEP inférieur à 0.01 µg/m3
	LEP=01µg/m3	

IV.1.3.4 Classification de NIOSH

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) des États-Unis a développé un système de catégorisation des "substances dangereuses". Le NIOSH définit les substances dangereuses à activité pharmaceutique à l'aide de six critères : Cancérogénicité, Tératogénicité, Reprotoxicité, Toxicité pour les organes à faible dose chez l'homme (<10 mg/jour) ou chez l'animal (<1 mg/kg/jour), Génotoxicité, Structure et profil de toxicité des nouvelles substances actives qui imitent des substances actives existantes déterminées dangereuses par les critères ci-dessus.

La majorité des substances actives dangereuses de la liste du NIOSH sont des antinéoplasiques. Le NIOSH examine chaque substance active sur une base individuelle et ne les regroupe pas en classes. L'approche actuelle du NIOSH concerne trois groupes de médicaments dont les antinéoplasiques sont groupés en groupe 1. [29] [30]

IV.1.3.5 Classification thérapeutique des cytotoxiques

Tableau 11: Classification des familles de cytotoxiques selon leur mécanisme d'action. [70]

FAMILLE	CHEF DE FILE	ANALOGUE	CIBLE	INDICATION
Antracyclines	ADRIAMYCINE	FARMORUBICINE	ADN Toposomerase 2	Sein Autre
Alkylant	CYCLOPHOSPHAMIDE	IFOSFAMIDE	ADN	Sein Poumon
Sels de platine	CISPLATINE	OXALIPALTINE CARBOPLATINE	ADN Protéines cytoplasme Mitochondrie	Très large
Vinca-alcaloïdes	VINCRISTINE	VINORELBINE	Tubuline	Poumon Sein
Taxanes	PACLITAXEL	DOCETAXEL	Tubuline	Sein Ovaire

Inhibiteurs de topoisomerase 1	CPT-11	/	Topoisomerase 1	Colon
Inhibiteurs de Topoisomerase 2	ETOPOSIDE	/	Topoisomerase 2	Poumon Testicule
Antimetabolite	5FU METHOTREX ATE	CAPECITABIN E	Inhibe la TS Inhibe la DHFR	Colon Sein Ostéosarcome
Nitosourées	BCNU	CCNUF FOT2MUSTIN E	/	Tumeur cérébrale Mélanome

IV.2 Réglementations et recommandations de substances hautement actives :

IV.2.1 Exigences réglementaires

Comme tout produit pharmaceutique, les produits à base de substances hautement actives doivent respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

IV.2.1.1 BPF

Il s'agit d'un guide permettant de décrire les pratiques à respecter lors de la production de médicaments à usage humain ou vétérinaire afin d'obtenir des produits de bonne qualité. Les chapitres 3 et 5 des BPF apportent des informations supplémentaires pour les produits dits hautement actifs.

Les premières versions des BPF recommandaient des locaux dédiés pour ce type de produit. Une mise à jour a été réalisée en 2009 et recommande dans la majorité des cas d'utiliser des zones dédiées à certaines substances hautement actives pour éviter toutes contaminations croisées. Dans le cas de fonctionnement en campagne, l'utilisation des mêmes locaux est tolérée mais des dispositions particulières doivent être mises en place, telles que des validations de nettoyage afin de s'assurer qu'il ne reste aucun résidu une fois les locaux nettoyés.

IV.2.1.2 ICH

L' « International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use » (ICH) a pour but d'harmoniser les

procédures de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis. Pour cela, il a été établi les « ICH Guidelines » regroupant les spécificités à respecter par les établissements pharmaceutiques.

L'ICH Q7A traitant des bonnes pratiques par rapport aux principes actifs utilisés, rejoint les BPF en recommandant l'utilisation de zones spécifiques pour la production de substances hautement actives ou des procédures de nettoyage validées pour éviter tous risques de contaminations croisées.

IV.2.1.3 ISPE

L'« International Society for Pharmaceutical Engineering » (ISPE) a rédigé un document, « Baseline Guide : Risk MaPP Risk Based Manufacture of Pharmaceutical Products » dans le but de maîtriser le risque de contaminations croisées lors de l'utilisation de zones de production multi-produits. Ce guide est basé sur les ICH Guidelines, notamment sur l'ICH Q9 (Management du risque qualité), l'ICH Q8 (Développement pharmaceutique) et l'ICH Q10 (Qualité du système documentaire).

Il permet aux industries de faire le point sur leurs établissements et de réaliser une analyse afin d'évaluer les risques de contaminations croisées dans leurs zones et d'y remédier. Pour cela, le guide recommande d'utiliser la méthode de l'analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leurs criticités (AMDEC). Il s'agit d'une longue étude scientifique approfondie de l'ensemble des locaux, équipements et flux pour prévenir des risques potentiels. Mais cela permet dans de nombreux cas d'éviter des investissements inutiles dus à la mise en place de locaux ou d'équipements dédiés à certains produits.

Les limites acceptables de résidus (LAR) après nettoyage sont également abordées dans ce guide. Généralement ces LAR des principes actifs sont fixés afin de retrouver moins de 100 ppm de principe actif dans le prochain produit fabriqué. Ces limites habituelles sont remises en cause par les industriels. Dans certains cas elles sont insuffisantes d'un point de vue sécurité alors que dans d'autres cas il s'agit d'une surprotection non nécessaire. Il est donc recommandé par l'ISPE de mettre en place une notion d'exposition acceptable quotidienne (EAQ) établie à l'aide de données scientifiques. Cette notion se révèle finalement correspondre à une VLEP mais l'EAQ est mise en place par les industriels au sein de leurs établissements et non par les autorités (comme c'est le cas pour la VLEP). En général les valeurs d'EAQ sont plus faibles que les VLEP, afin de ne prendre aucun risque. L'EAQ permet de déterminer des LAR retrouvées après nettoyage et ainsi éviter de se retrouver avec des limites soit insuffisantes, soit trop exigeantes nécessitant et dans ce dernier cas avec des équipements dédiés aux produits. En plus de ces différents aspects décrits dans les guides

spécifiques pour les établissements pharmaceutiques, une des notions les plus importantes à appliquer est le respect des VLEP de chacun de ces produits afin de protéger le personnel travaillant dans les zones de production de ces substances.

IV.2.1.4 NIOSH

Occupational Safety and Health Act de 1970 (loi sur la sécurité et la santé au travail) a créé le NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) en tant qu'agence de recherche axée sur l'étude de la sécurité et de la santé des travailleurs, et sur l'habilitation des employeurs et des travailleurs à créer des lieux de travail sûrs et sains. [71]

La mission du NIOSH est de générer de nouvelles connaissances dans le domaine de la sécurité et de la santé au travail et de transférer ces connaissances dans la pratique pour le bien des travailleurs. Pour accomplir cette mission, le NIOSH mène des recherches scientifiques, élabore des directives et des recommandations faisant autorité, diffuse des informations et répond aux demandes d'évaluation des risques pour la santé sur le lieu de travail. [72]

IV.2.1.5 Pharmacopée Américaine (USP)

L'US Pharmacopeia (USP) est une organisation scientifique, indépendante à but non lucratif qui, depuis 1820, s'attache à renforcer la confiance dans l'approvisionnement en médicaments sûrs et de qualité pour protéger la sécurité des patients et améliorer la santé mondiale. [73]

Le chapitre général de l'USP <800> décrit les exigences, notamment les responsabilités du personnel qui manipule les médicaments dangereux (Hazardous Drugs), les contrôles des installations et de l'ingénierie, les procédures de désactivation, de décontamination et de nettoyage, le contrôle des déversements et la documentation. Ces normes s'appliquent à tout le personnel de santé qui reçoit, prépare, administre, transporte ou entre en contact avec des médicaments dangereux et à tous les environnements dans lesquels ils sont manipulés. [74]

IV.2.1.6 SafeBridge

Le groupe SafeBridge Regulatory & Life Sciences est la première ressource de conseil de haut niveau en matière de sécurité et de santé pour l'industrie pharmaceutique et biotechnologique.

L'expertise spécifique de SafeBridge porte sur la reconnaissance, l'évaluation et le contrôle de l'exposition potentielle des travailleurs et des problèmes de sécurité des produits associés à la manipulation de substances et de produits médicamenteux puissants et très puissants. En plus du travail que SafeBridge traditionnellement effectue pour l'industrie pharmaceutique, elle fournit également des services liés à l'assurance qualité des études toxicologiques non cliniques, et des soumissions réglementaires pour l'enregistrement de produits chimiques industriels et spécialisés pour le commerce mondial [76].

IV.2.1.7 Agence européenne des médicaments (EMA)

L'Agence européenne des médicaments (EMA) est une agence décentralisée de l'Union européenne (UE), responsable de l'évaluation scientifique, de la supervision et du contrôle de la sécurité des médicaments dans l'UE.

EMA prend en charge l'évaluation des médicaments tout au long de leur cycle de vie, depuis les premiers stades de développement, en passant par l'autorisation de mise sur le marché jusqu'au contrôle de la sécurité post-commercialisation. [79]

Les nouvelles directives de l'EMA en juin 2015 ont exhorté les fabricants de l'industrie à évaluer le risque de contamination croisée pour vérifier leur processus de nettoyage et justifier leur choix d'installations de production dédiées pour assurer la sécurité des consommateurs. Application des directives EMA « les stratégies de production et de nettoyage » conduisent à la définition de la toxicité de l'API par le calcul du PDE, l'analyse des risques et le contrôle de la contamination croisée pour spécifier ou non les installations de production, et la vérification des opérations de nettoyage sur la base des valeurs PDE.

IV.2.1.8 Food and Drug Administration (FDA)

La FDA est la plus ancienne agence de protection des consommateurs du gouvernement fédéral des États-Unis. Elle est chargée de protéger la santé publique en garantissant la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments et des dispositifs médicaux, tout en veillant à la conformité des industries pharmaceutiques à sa réglementation sur les bonnes pratiques de fabrication actuelles (CGMP).

La FDA exige de fournir des informations sur la toxicité et de déclarer des données pertinentes liées à la sécurité des médicaments avant leur approbation. La majorité des évaluations de médicaments sont basées sur les informations fournies dans la notice du

médicament ; le NIOSH s'appuie sur la qualité de la science générée par un fabricant de médicaments, examinée ensuite par la FDA au cours du processus d'approbation, puis publiée dans la notice du médicament. La FDA soutient l'hypothèse du NIOSH qui trouve qu'un manque d'informations sur un critère est un manque de préoccupation pour un type spécifique de danger.

De plus, Les exigences de la FDA concernant les paramètres testés et rapportés se chevauchent généralement avec la définition du NIOSH d'un médicament dangereux. [82] [85] [106]

IV.2.1.9 FDS

Les fiches de sécurité ou fiches de données de sécurité (FDS), aussi nommées Material Safety Data Sheet (MSDS) en anglais, regroupent les informations sur les risques de santé potentiels liés à l'exposition à des produits chimiques ou à d'autres substances potentiellement dangereuses.

Par définition, la fiche de données de sécurité précise la composition d'un produit chimique (substance ou mélange), identifie les dangers, préconise les mesures de prévention (collectives et individuelles) et les premiers secours. [90]

IV.3 Le personnel

IV.3.1 Formation initiale et continue du personnel

La prévention des risques liés à la production et à la manipulation des produits cytotoxiques et hautement actifs, nécessite la mise en place d'un programme de formation par la direction de l'industrie pharmaceutique afin d'avoir une bonne connaissance des risques présents dans l'environnement de travail et une bonne compréhension des mesures mises en œuvre pour gérer et pallier à ces risques (dispositifs, procédures, etc.) pouvant porter préjudice à la santé des travailleurs, à l'environnement et à la qualité des produits.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication, soutenues de l'USP 800 et du NIOSH, exigent que le fabricant doive assurer une formation de tout le personnel travaillant sur les principes des BPF, une formation initiale et une formation continue adaptées à ses tâches. De plus, une formation spéciale et complète pour le personnel manipulant des matières dangereuses lors de la réception, le stockage, la manipulation et l'élimination de ces médicaments. La formation doit inclure un aperçu de l'enseignement de la liste des produits dangereux, y compris les

propriétés mutagènes, tératogènes et cancérigènes ; utilisation appropriée des EPI, équipements et dispositifs et la gestion des déversements. Elle doit également inclure des procédures de nettoyage et de décontamination de la zone de travail, ainsi que des procédures pour la manipulation et l'élimination appropriées de tous les matériaux contaminés. L'efficacité des formations doit être évaluée régulièrement et leur enregistrement doit être effectué. [96] [97]

IV.4 Équipements de protection individuelle (EPI)

IV.4.1 Définition

Selon la définition de la directive 89/686/CEE et du Code du Travail de l'Union européenne, un équipement de protection individuelle (EPI) est «tout dispositif ou moyen destiné à être porté ou tenu par une personne en vue de la protéger contre un ou plusieurs risques susceptibles de menacer sa santé ou sa sécurité.». [56]

IV.4.2 Exigences Réglementaires

De nombreux textes réglementaires sont relatifs aux équipements de protection individuelle (EPI). Ils découlent de la loi n°91-1414 du 31 décembre 1991, issue elle-même de directives européennes. Les textes pris pour application concernent notamment les règles techniques applicables aux EPI, les mesures de certification de conformité, les mesures d'organisation, les conditions de mise en œuvre et d'utilisation des EPI.

Il n'existe cependant pas de texte (sauf cas particuliers) précisant les équipements nécessaires pour une activité donnée. C'est généralement par une analyse de risque préalable que des EPI adaptés pourront être mis en œuvre.

Le choix des EPI se fera donc en fonction des risques à prévenir, des conditions de travail et des utilisateurs, et ceci très précisément (tâches réalisées par l'utilisateur, taille de l'utilisateur, composition des produits utilisés, normes en vigueur...). Le médecin du travail peut également être consulté dans le choix des EPI. [93]

Voir l'annexe N°6

IV.4.3 Classification des EPI

Les équipements de protection individuelle sont classés en 3 catégories :

- **Catégorie 1 : Risques mineurs**

La directive 89/686/CEE définit cette catégorie comme suit : « modèles d'EPI de conception simple dont le concepteur présume que l'utilisateur peut juger par lui-même de l'efficacité contre des risques minimes dont les effets, lorsqu'ils sont graduels, peuvent être perçus en temps opportun et sans danger par l'utilisateur ». [56]

Ce sont des équipements de protection individuelle de conception simple destinés à protéger contre des risques minimes (auto certification par le responsable de la mise sur le marché). [27]

- **Catégorie 2 : Risques intermédiaires**

Ce sont tous ceux n'appartenant pas à la catégorie 1 et 3. Le responsable de la mise sur le marché dispose d'une documentation technique du produit et doit réaliser un examen «CE » de type de son produit auprès d'un laboratoire notifié. [56]

- **Catégorie 3 : Risques irréversibles (ou risques mortels)**

La directive 89/686/CEE définit cette catégorie comme suit : « (...) EPI de conception complexe destinés à protéger contre des dangers mortels ou qui peuvent nuire gravement et de façon irréversible à la santé et dont le concepteur présume que l'utilisateur ne peut déceler à temps les effets immédiats ». [56]

IV.4.4 Conception, marquage, attestation de conformité

Il est tenu de garantir que le produit destiné à être mis sur le marché communautaire est conçu et fabriqué conformément aux exigences essentielles de la directive européenne 89/686/CE et d'attester qu'il est conforme à ces exigences, à savoir :

- Apposer sur chaque équipement de protection individuelle (ou à défaut sur le plus petit conditionnement) le marquage de conformité « CE ».



Figure 10: Marquage « CE » des équipements de protection individuelle.

Pour les équipements de protection individuelle de catégorie 3, le marquage « CE » est complété par le numéro de l'organisme notifié procédant au contrôle de production annuel des équipements de protection individuelle fabriqués, complété par les exigences relatives au marquage des normes couvrant l'équipement de protection individuelle;

- Etablir une déclaration de conformité « CE » ;
- Etablir et joindre la notice d'instruction à l'équipement de protection individuelle.



Figure 11: Le pictogramme du risque chimique identifié sur les équipements de protection individuelle selon INRS

[27]

Pour la manipulation des substances hautement actives, le risque chimique est le plus probable. Les équipements protégeant contre ce risque sont marqués par un symbole spécifique (Figure n°13) [27]

IV.4.5 Différents types de protection

IV.4.5.1 Protection oculaire

La protection oculaire permet de travailler en sécurité pour toute personne exposée à un risque de projection de substances dangereuses liquides ou en particules et d'éviter d'éventuelles lésions pouvant être graves.

Selon l'exposition des opérateurs, les équipements de protection individuelle de protection de la face et des yeux pourront être les lunettes-masques, les écrans faciaux et les écrans faciaux intégrés dans des pièces faciales filtrantes ou des cagoules. [27]

IV.4.5.1.1 Réglementation

La norme générale concernant les lunettes de protection est la norme EN166 (Protection Individuelle de l'œil, spécifications). Cette norme spécifie, entre autres, le marquage obligatoire des branches (ou masque pour les lunettes-masques) et des oculaires. Cette norme (avec l'EN168) spécifie également les tests de la résistance mécanique des équipements. [56] [99]

IV.4.5.2 Protection respiratoire

La protection des voies respiratoires est nécessaire lorsqu'un travailleur est susceptible d'inhaler des poussières, vapeurs, gaz ou aérosols ou s'il travaille dans une ambiance appauvrie en oxygène. Le choix du masque de protection va dépendre de la nature du travail effectué, de la durée d'exposition, des caractéristiques des différentes substances intervenantes.

IV.4.5.2.1 Réglementation

Selon la directive 89/686/CEE, les appareils de protection respiratoire doivent, pour être mis sur le marché, subir un examen de conformité aux exigences essentielles qui y sont énumérées, puis, comme preuve de cette conformité, comporter le marquage prévu par la directive, c'est-à-dire la marque «CE», suivie du numéro de référence de l'organisme chargé de suivre la qualité du produit. Ces textes sont l'objet d'une série de textes réglementaires d'application.

IV.4.5.3 Protection du corps

Les vêtements de protection assurent la sécurité du travailleur pour qu'il puisse travailler avec un risque minimal de lésion corporelle ou de maladie. Ces équipements doivent répondre à des normes très précises. Leur rôle est de prévenir les agressions mécaniques et chimiques (éraflures, brûlures, plaies). Ils protègent la peau de tout contact avec des produits nocifs (voir l'annexe 6). [93]

IV.4.5.3.1 Réglementation

On sélectionne un vêtement de protection en fonction de sa capacité à protéger contre le risque rencontré mais également en fonction de son confort, son esthétisme, sa fonctionnalité (modes d'ajustement, poches, fermetures...).

Tous ces vêtements sont régis par des normes européennes spécifiques. Les exigences générales des vêtements de protection sont fixées par la norme généraliste EN 340. Elle définit les exigences générales applicables aux vêtements de protection comme par exemple l'ergonomie, l'innocuité, le système de taille, le marquage etc. La norme EN 340 ne peut être utilisée seule. Elle sera toujours accompagnée d'une autre norme qui est élaborée par type de risque : résistance à la chaleur et à la flamme, protection contre les produits chimiques, résistance à la coupure par scie à chaîne, protection lors de l'utilisation de couteaux à main, signalisation à haute visibilité, flottaison. [93] [115]



Figure 12: Pictogramme de protection obligatoire du corps.

IV.5 Locaux et équipements

IV.5.1 Locaux

IV.5.1.1 Système de traitement de l'air ou le système HVAC

IV.5.1.1.1 Définition de l'HVAC

Le Chauffage, Ventilation et Climatisation (CVC), l'équivalent en anglais de « *Heating, Ventilation and Air-Conditioning* » (HVAC).

Le système HVAC remplit quatre fonctions de base :

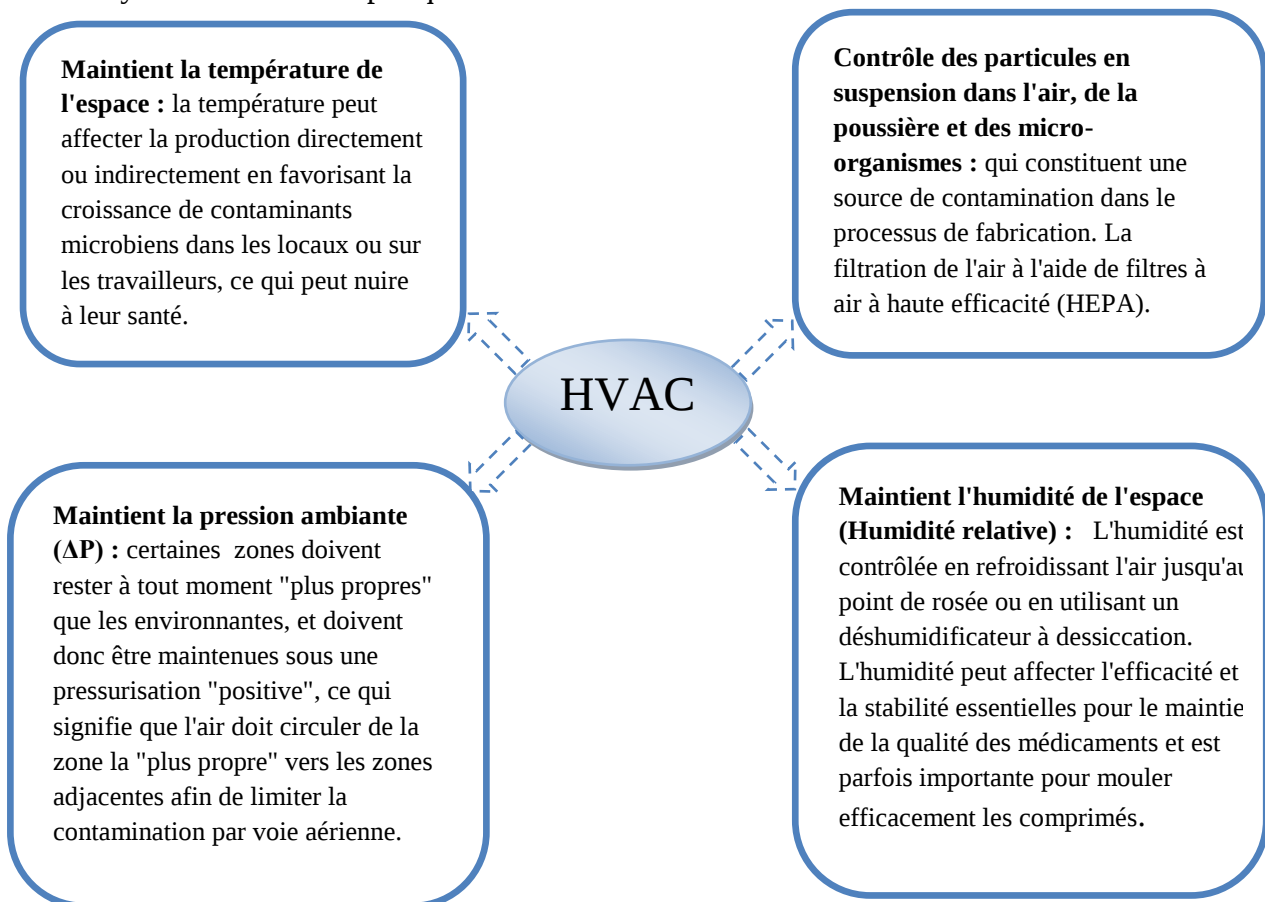


Figure 13: Les quatre fonctions capitales du système HVAC.

IV.5.1.1.2 Mode de fonctionnement d'un système HVAC

Tout d'abord, le système recueille l'air frais à l'extérieur de l'usine, où il est filtré à l'aide d'un filtre. Ici, la batterie de refroidissement se débarrasse de l'humidité excessive et l'évacue par le système de drainage.

L'air filtré passe par le conduit d'alimentation et une filtration supplémentaire est effectuée par la centrale de traitement de l'air.

La CTA fournit ensuite l'air filtré à différentes pièces de l'usine. L'air fourni à chaque pièce est déterminé par la température et l'humidité requises dans la pièce. En plus de la CTA, l'air est également filtré par des systèmes HEPA (High Efficiency Particulate Air) qui garantissent une efficacité de 99,995 %. [91]

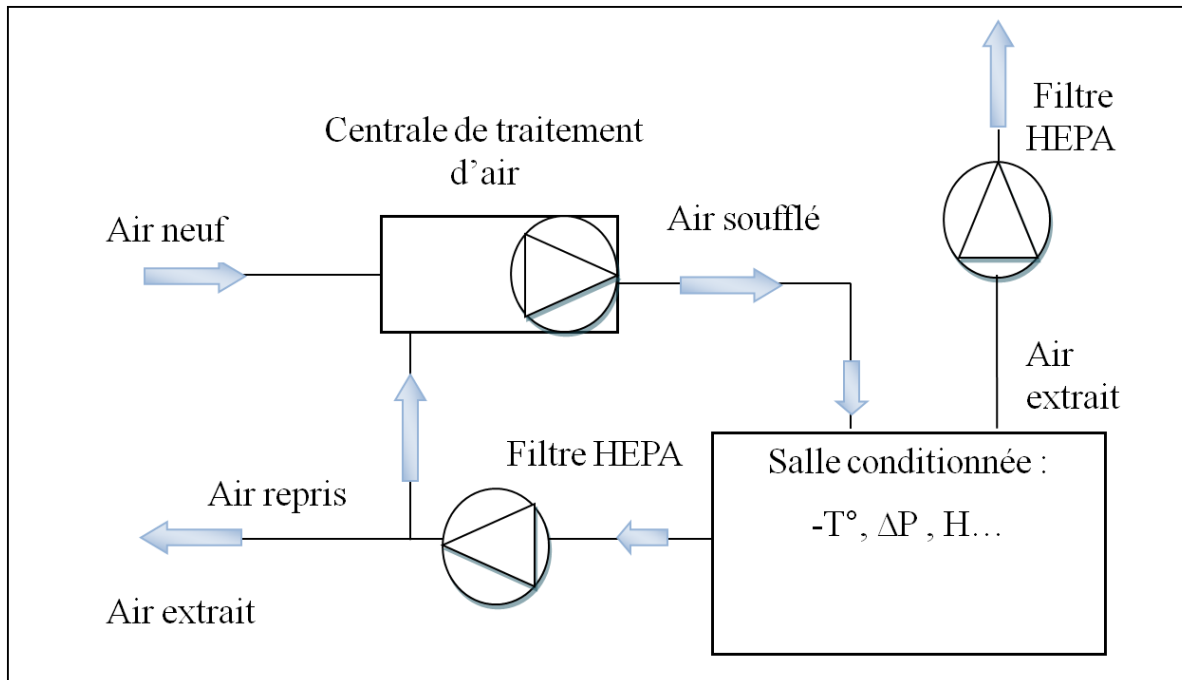


Figure 14 : L'acheminement de l'air entre la salle conditionnée et la CTA par le biais du système HVAC.

L'air extrait doit être rejeté à l'extérieur au travers de filtres HEPA et ne doit pas être recirculé, sauf dans la même zone et à condition qu'une étape de filtration HEPA supplémentaire soit appliquée à l'air recirculé. [31]

IV.5.1.1.3 Système HVAC dans une salle blanche

En ce qui concerne les salles blanches, le système HVAC signifie beaucoup plus qu'un simple confort qu'au sein d'un bâtiment standard.

Une salle blanche exige un contrôle très rigoureux de la température, de l'humidité relative, du nombre de particules dans les différentes pièces, de la circulation de l'air et de la pression différentielle entre les différentes salles.

Tout ceci nécessite :

- **Un apport d'air accru ;**

- **Filtres à haute efficacité ;**
- **Filtration terminale et schéma de circulation de l'air ;**
- **Pressurisation de la salle. [113]**

Elles sont généralement de deux types :

1. Les salles blanches à flux laminaire vertical descendant où le flux d'air est vertical : l'air d'appoint propre est généralement introduit au plafond et renvoyé à travers un plancher surélevé ou à la base des murs latéraux.

2. Les salles blanches à flux laminaire horizontal, où le flux d'air est horizontal: utilisent une approche similaire, mais avec un mur d'alimentation d'un côté et un mur de retour de l'autre.

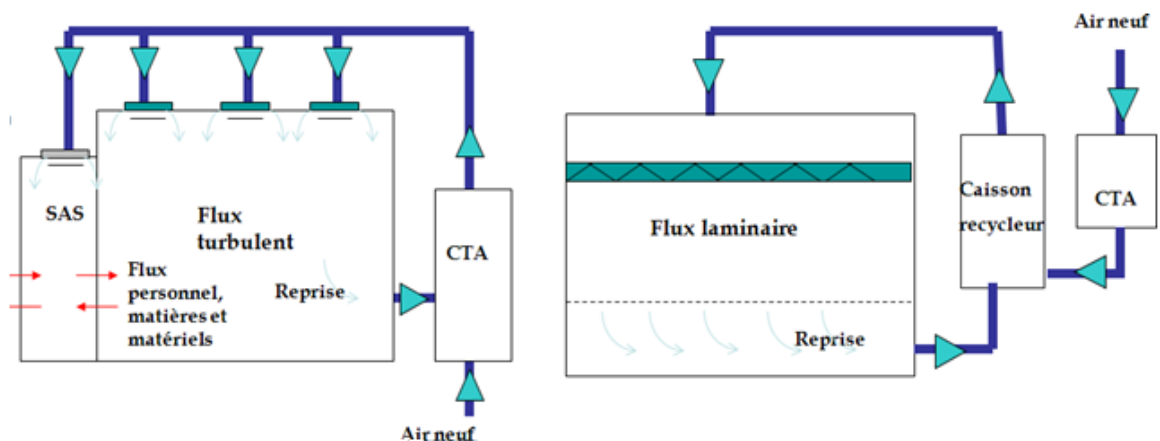


Figure 15 : Les types d'écoulement de l'air dans les salles propres.

Une salle blanche à flux descendant se compose d'unités filtrées HEPA montées au plafond. Plus la classe de la salle blanche est inférieure, plus le plafond est constitué d'unités HEPA, jusqu'à ce que, pour la classe 100, le plafond entier nécessite une filtration HEPA. La contamination générée dans la pièce est généralement balayée vers le bas et évacuée par le retour.

La salle blanche à flux horizontal utilise la même technique de filtration de l'air que le flux descendant, sauf que l'air traverse la pièce du mur d'alimentation au mur de retour.

Entre les deux, le modèle vertical à flux descendant donne de meilleurs résultats et s'adapte mieux à la production pharmaceutique [113].

IV.5.1.2 Répartition de l'air dans l'Unité de Traitement d'Air (AHU)

IV.5.1.2.1 Définition d'un filtre à air

Un filtre à air est un dispositif conçu pour séparer les particules solides ou liquides ou les contaminants gazeux d'un courant d'air traversant le dispositif. Le filtre à air est généralement constitué d'une ou de plusieurs couches de matériau poreux, fibreux ou granulaire.

IV.5.1.2.2 Classification des filtres

En fonction des besoins rencontrés dans les installations, l'utilisateur dispose de quatre grandes familles de filtres :

Tableau 12: Les quatre grandes familles de filtres.

Type de filtres	Descriptions
Filtre à moyenne efficacité	Filtres grossiers, pré-filtres, pour la capture des plus grosses particules (diamètre > 5 µm). Inefficaces sur l'aérosol atmosphérique (particules de diamètre < 1 µm).
Filtre à haute efficacité	Filtres fins, efficaces vis-à-vis de l'aérosol atmosphérique.
Filtre à très haute efficacité	Filtres EPA (Efficient Particule Air : à haute efficacité), HEPA (High Efficiency Particulate Air : à très haute efficacité) et ULPA (Ultra Low Pénétration Air : à très faible pénétration).
Filtration moléculaire	Filtres pour l'élimination des gaz (adsorption, photocatalyse).

IV.5.1.2.2.1 Classification européenne actuelle des filtres à air pour une application en HVAC

La norme EN 779:2012, définit trois catégories de filtre à air. Un filtre appartient à une catégorie ou à l'autre en fonction de son efficacité moyenne à retenir des particules de 0,4 µm :

- **Les filtres grossiers (G)** : Leur efficacité moyenne est inférieure à 40 %.
- **Les filtres moyens (M)** : Leur efficacité moyenne est comprise entre 40 et 80 %.
- **Les filtres fins (F)** : Leur efficacité moyenne est supérieure à 80 %.

IV.5.1.2.2.2 Classification européenne actuelle des filtres à "très" haute efficacité

La norme EN 1822:2009, définit trois catégories de filtre à air. Un filtre appartient à une catégorie ou à l'autre en fonction de son efficacité globale et locale à retenir les particules ayant le diamètre de particule le plus pénétrant:

- à haute efficacité (EPA).
- à très haute efficacité (HEPA).
- à très faible pénétration (ULPA).

IV.5.1.3 Classification des salles

IV.5.1.3.1 Définition de la salle blanche (Propre)

Selon Iso 14644, la salle propre est une salle dans laquelle la concentration des particules en suspension dans l'air est maîtrisée, et qui est construite et utilisée de façon à minimiser l'introduction, la génération et la rétention des particules à l'intérieur de la pièce, et dans laquelle d'autres paramètres pertinents (la température, l'humidité et la pression) sont parfaitement maîtrisés.

IV.5.1.3.2 Systèmes de classification [93]

▪ Selon la Norme Fédéral Standard 209E (Norme américaine)

Cette recommandation détermine les classes de propreté en fonction des particules en suspension dans l'air, dans les salles blanches et les zones propres.

Tableau 13 : Classification des salles selon la norme fédéral standard 209E.

Numéro de Classification	Concentrations maximales admissibles en particules de taille égale ou supérieure à celle donne ci-dessus				
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	5 µm
Les classes	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	5 µm
Classe 1	1240	265	106	35,3	-----
classe 10	12400	2650	1060	353	-----
Classe 100	124000	26500	10600	3530	-----
Classe 1000	-----	-----	-----	35300	247
Classe 10000	-----	-----	-----	353000	2470
Classe 100000	-----	-----	-----	3530000	24700

Selon la Norme ISO 14644

Cette recommandation caractérise la qualité d'une enceinte ou d'une salle à l'empoussièrement contrôlé (ou salle propre) par la concentration maximale en nombre de particules par m³ d'air, pour chaque taille particulaire se situant dans une étendue granulométrique de 0,1 à 5 µm.

Tableau 14 : Classification des salles selon la norme Iso14644.

Numéro de Classification	Concentrations maximales admissibles (particules/m ³ d'air) en particules de taille égale ou supérieure à celle donnée ci-dessous					
	0,1 µm	0,2µm	0,3µm	0,5µm	1µm	5µm
Classe iso 1	10	2	-----	-----	-----	-----
Classe iso 2	100	24	10	4	-----	-----
Classe iso 3	1000	237	102	35	8	-----
Classe iso 4	10	2370	1020	352	83	-----
Classe iso 5	10	23700	10200	3520	832	29
Classe iso 6	10	237000	102000	35200	8320	293
Classe iso 7	-----	-----	-----	352000	83200	2930
Classe iso 8	-----	-----	-----	3520000	832000	29300
Classe iso 9	-----	-----	-----	35200000	8320000	293000

▪ Selon les BPF d'UE

La classification des zones à atmosphère contrôlée se fait en 4 classes (A, B, C, D) et en distinguant deux situations (aux repos et en activité). [32]

Tableau 15 : Classification des salles selon les BPF d'UE.

Classification des zones à atmosphère contrôlée en fonction des caractéristiques des particules présentes dans l'atmosphère				
Classe	Nombre maximale de particules autorisées par m ³ , de taille égale ou supérieure à :			
	Au repos		En activité	
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm /m3	5 µm /m3
Classe A	3500	1	3500	1
Classe B	3500	1	350000	2000
Classe C	35000	2000	3500000	20000
Classe D	350000	20000	NON DEFINI	NON DEFINI

IV.5.1.3.3 Pass box

Le pass box est l'un des systèmes de salle blanche, qui est utilisé pour transférer des matériaux d'un côté à l'autre dans un environnement contrôlé afin d'éviter la contamination croisée dans l'air. Le mécanisme de porte à verrouillage est la principale caractéristique d'un pass box, lorsque la porte d'un côté est ouverte, la porte de l'autre côté reste fermée. [94]

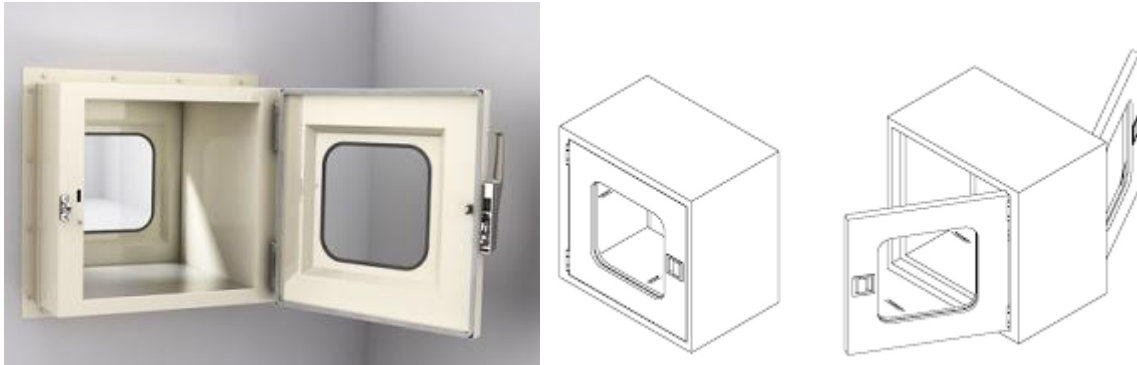


Figure 16: Pass box pour le transfert de matériaux entre deux zones généralement de niveaux de propreté différents.

IV.5.1.3.4 Zoning de pression

- **Définition de SAS**

Selon les BPF le SAS est un espace fermé par deux portes ou plus, qui est interposé entre deux locaux ou plus (par exemple entre des classes de propreté différentes, dans le but de contrôler les flux d'air entre ces pièces au moment où on y entre) et il existe deux types de SAS :

- Un SAS personnel (PAL) : dédié au transfert de personnel, en respectant le nombre de personne autorisé, les contraintes vestimentaires et les conditions d'hygiène.
- Un SAS matériel (MAL) : dédié au transfert de matières, matériels, produits finis et déchets, en respectant les dimensions des équipements transférés, les moyens de transport et les fréquences des transferts.

Ces voies d'entrée et de sortie des équipements et du personnel doivent avoir un mécanisme d'interblocage ou d'autres systèmes appropriés pour empêcher l'ouverture de plus d'une porte à la fois.

- **Définition de Cascade de pressions**

C'est un processus par lequel l'écoulement de l'air se fait d'une zone maintenue à une pression élevée vers une autre zone à une pression inférieure.

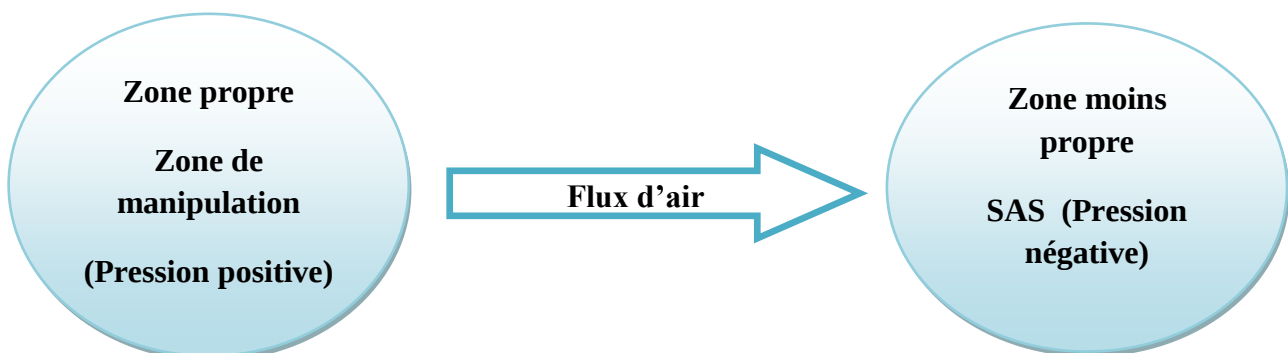
La cascade de pressions de l'installation, doit respecter les exigences habituelles de cascades de pression pharmaceutiques par rapport aux problématiques de protection de produit, du confinement des poussières et de protection du personnel.

- **Relation entre SAS et cascade de pression**

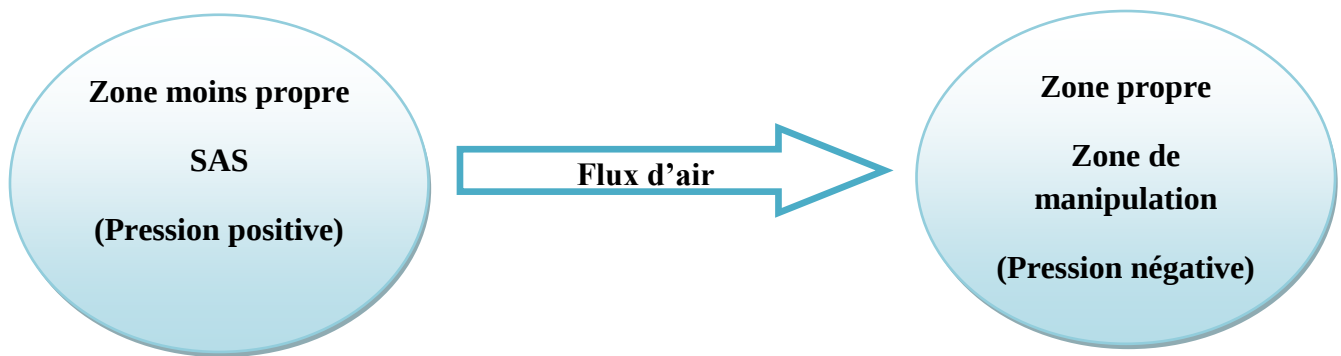
Les sas doivent avoir un soufflage et une reprise d'air pour obtenir la cascade de pression et le confinement voulus, ils doivent être maintenus en surpression vis à vis de l'environnement pour empêcher l'entrée des contaminants dans l'installation.

La différence de pression entre les zones d'une installation doit être évaluée individuellement en fonction des produits manipulés et du niveau d'exposition. Elle doit être adaptée au produit et à la méthode de fabrication utilisés, et d'assurer la protection de l'opérateur et de l'environnement.

En situation normale, la différence de pression doit être conçue de manière à ce que le sens du flux d'air soit le même que celui de la zone propre, ce qui permet de confiner la poussière (par exemple, du couloir vers la cabine).



Dans le cas des installations et des locaux où sont manipulées des substances hautement actives, où l'exposition à l'air du produit représente un risque, doivent être maintenus à une pression négative par rapport à l'environnement car il ne doit y avoir aucune extraction d'air directement rejetée à l'extérieur.



Des systèmes d'alarme de pression appropriés doivent être mis en place pour avertir de toute inversion de cascade de pression ou de toute perte des pressions de conception. Le modèle doit être approprié et des limites d'alerte et d'action doivent être établies. [33]

IV.5.1.3.5 Douche d'air

Si l'installation fournit un confinement insuffisant, et si les tenues des opérateurs sont contaminées, les opérateurs quittant la zone de confinement doivent passer par un système de décontamination ; des douches d'air ou des douches de brumisation, dans le but d'aider à éliminer ou à contrôler les particules de poussière sur leurs vêtements. Ceci, avant de se déshabiller (avant le retrait de l'équipement de protection individuelle (EPI)), pour pouvoir utiliser les installations de cantine ou d'ablution.

Une douche d'air comprend un SAS où de l'air à haute vitesse est fourni à travers des buses d'air installées (par exemple sur les parois du SAS) pour déloger les particules de poussière. Des grilles de reprise d'air (par exemple des reprises basses) doivent emmener l'air et le retourner au système de filtration. Certaines douches d'air peuvent aussi incorporer un flux d'air unidirectionnel vertical à la sortie du SAS, pour chasser les contaminants.

Note: La filtration de l'air soufflé, de l'air recyclé ou de l'air extrait doit être de même efficacité que celle des filtres utilisés dans les ateliers. [34]



Figure 17 : La cabine de douche à air.

IV.5.2 Equipements

IV.5.2.1 Utilisation de broyeurs à cône

Le broyage par cône est l'une des méthodes de broyage les plus courantes dans l'industrie pharmaceutique et les industries connexes. Les broyeurs à cône produisent moins de poussière que les autres formes de broyage, ce qui réduit la contamination de l'environnement. [52]

IV.5.2.2 Utilisation des confinements

La détermination de l'exposition potentielle du personnel et de l'environnement est généralement requise pour la manipulation en toute sécurité des ingrédients pharmaceutiques actifs à haute puissance (HPAPI). Un processus sélectif dans le choix des stratégies les plus appropriées est également indispensable pour garantir le confinement.

Les HPAPI sont caractérisés par une limite d'exposition professionnelle (VLEP) égale ou inférieure à 10 microgrammes par mètre cube d'air ($\mu\text{g}/\text{m}^3$). Plus la valeur est basse, plus le composé est puissant ; et le besoin accru d'un niveau de confinement plus élevé est requis. Leur capacité à cibler les agents pathogènes est plus précise et plus sélective par rapport aux autres médicaments conventionnels du marché. [96]

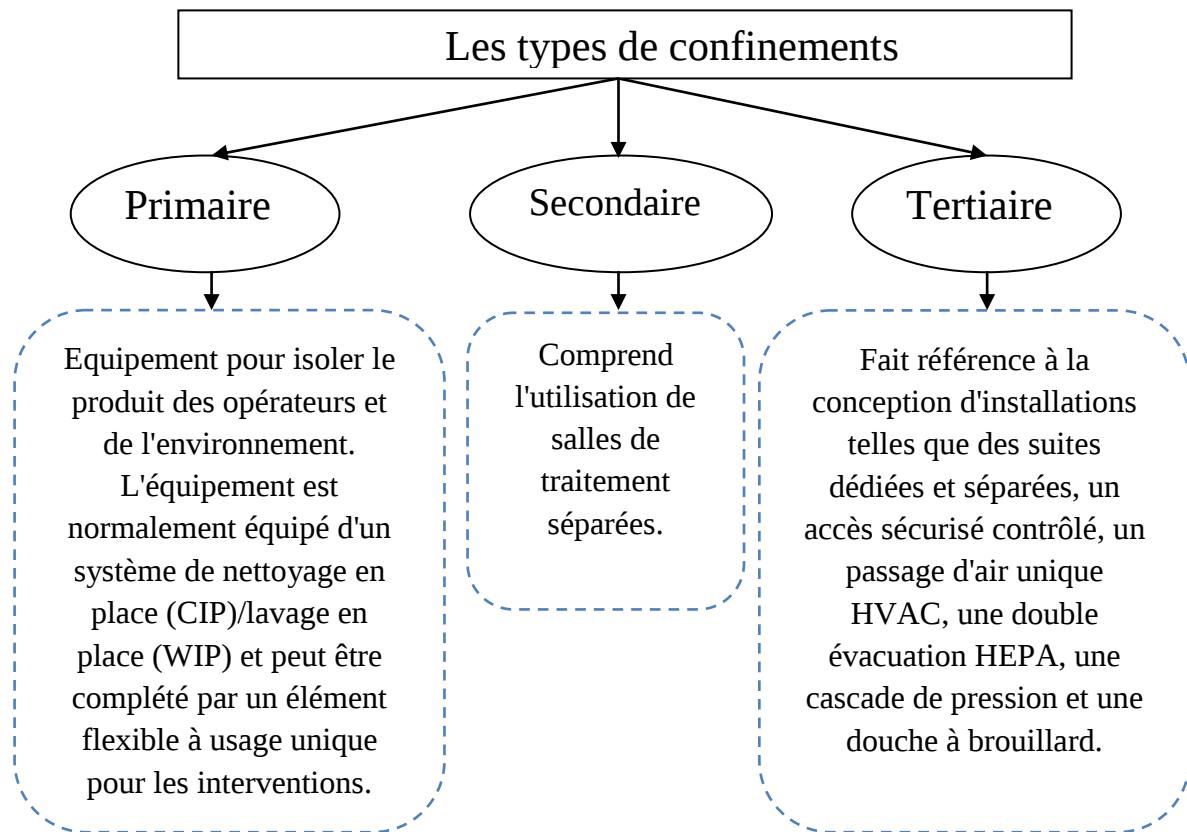


Figure 18: Schéma des niveaux de confinements pour une manipulation en toute sécurité.

IV.5.2.2.1 Zones de manipulation confinées

IV.5.2.2.1.1 Isolateur à barrière ou boîte à gants

L'isolateur à parois rigides ou fixes fournit un environnement confiné à l'intérieur duquel un large éventail de tâches peut être effectué. Ainsi, quel que soit le processus qui se déroule à l'intérieur du confinement, son effet sur l'atmosphère extérieure est nul. En général, un isolateur fonctionne à une pression légèrement négative, bien que dans certains cas (pour garantir la stérilité du produit) les isolateurs puissent fonctionner à une pression légèrement positive. L'environnement confiné à l'intérieur de l'isolateur est ventilé (l'air entrant et sortant de l'isolateur). L'accès de l'opérateur à la chambre de l'isolateur se fait généralement par des ports de gants, qui permettent de manipuler les matériaux et les équipements et de faciliter les transferts dans et hors de l'isolateur. [52]



Figure 19: Isolateur à barrière ou boîte à gants.

IV.5.2.2.1.2 Les cabines à flux descendant circulant et filtrant continuellement l'air à l'intérieur pour protéger les opérateurs

Les cabines à flux descendant sont des enceintes en acier dans lesquelles les opérateurs devront entrer pour travailler avec des produits nécessitant un confinement. L'air circule et protège l'opérateur en poussant les nuages de poussière vers le bas et loin de leur zone de respiration, dans les filtres. La poussière est conservée à l'intérieur, tandis que la cabine fonctionne à une pression légèrement négative, nettoyant, recirculant et aspirant en permanence l'air de l'extérieur de la pièce.

Une fois la cabine installée sur le terrain, la ligne de confinement peut être mesurée, déterminée et marquée. La profondeur de confinement entre la conduite et la paroi arrière est l'endroit où le flux d'air est le plus efficace pour protéger l'opérateur. Les zones situées en dehors de cette profondeur ne sont pas considérées comme sûres pour le personnel travaillant à l'intérieur et toutes les opérations doivent être effectuées aussi près que possible du mur arrière. [52]

IV.5.2.2.2 Transfert de matière confiné

IV.5.2.2.2.1 Systèmes de connexions confinés

- **Transfert rapide et reproductible sans rupture de confinement**

Le port de transfert rapide CRL (RTP) est un système de transfert à double ports utilisant la technologie de transfert éprouvée. Ce système se compose de deux composants principaux, la bride alpha et l'assemblage bêta. La bride Alpha est normalement montée sur la paroi d'une boîte à gants et l'ensemble Beta est mobile et connecté à un conteneur, un sac ou un composant de processus. Lorsque les deux ensembles sont accouplés, les matières dangereuses peuvent être transférées rapidement dans et hors de la boîte à gants sans rompre le confinement, tout en préservant la sécurité des opérateurs. [98]

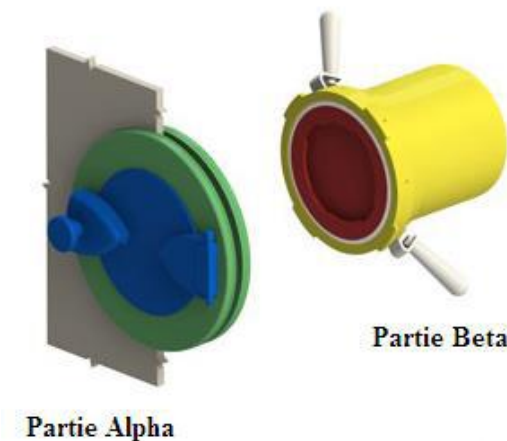


Figure 20: Les deux sous-parties du port de transfert rapide.

- **Vannes papillon fendues**

Les vannes papillon fendues (Split butterfly valve ou SBV), également connues sous le nom de valves actives / passives ou de valves de transfert de poudre est largement utilisée pour les transferts d'API puissants et très puissants. Elle assure le confinement lors du transfert de produit d'une machine ou d'un récipient à un autre. Elles minimisent le taux de poussière émit sur les surfaces extérieures et dans l'environnement avant, pendant et après le transfert.

Elle est utilisée aussi bien pour le transfert de petites quantités de matière que pour de grandes quantités.

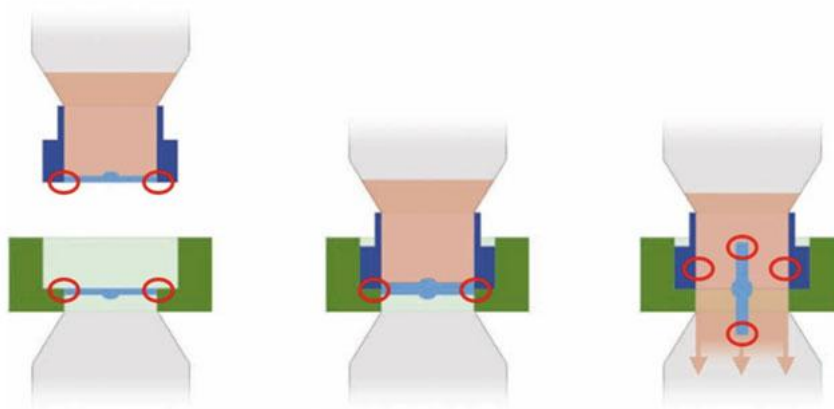


Figure 21 : Schéma montrant le fonctionnement d'une vanne papillon fendue.

IV.5.2.2.2 Système de chargement/ déchargement confiné

- **Sacs de chargement souples** (Flexible charging bags)

Une innovation relativement récente dans les équipements de confinement est le sac de charge flexible. Ce dispositif peut délivrer des charges confinées de petites quantités de HPAPI avec de bonnes performances de confinement. L'un des avantages de ce dispositif est son coût, qui permet de préemballer des IPA puissants et très puissants dans un dispositif de transfert confiné jetable. [52]

- **Conteneurs pour vrac intermédiaires** (Intermediate bulk containers)

Il s'agit de grands sacs ou sachets capables de contenir une tonne ou plus de matériaux en poudre ou granulaires. Ces conteneurs sont généralement fabriqués à partir d'un tissu, généralement polypropylène. Afin de rendre ces sacs étanches, une doublure intérieure imperméable est ajoutée à l'intérieur de l'enveloppe extérieure. Le produit transporté est en fait contenu dans la doublure intérieure. Les doublures précédemment utilisées se présentaient généralement sous la forme d'une longueur cylindrique de polyéthylène ou d'une autre matière plastique imperméable. [52]

IV.5.2.3 Vérification de la performance de confinement

La performance globale de confinement d'un système d'isolateur ou d'un dispositif peut ne pas être prévisible. Il est donc généralement nécessaire de vérifier la performance du confinement avant de manipuler les HPAPI dans l'appareil de confinement. La vérification de la performance du confinement évalue la performance de l'appareil ou du système de confinement, soit tel qu'il a été construit à l'usine, soit lorsqu'il vient d'être installé dans une installation de production, soit lorsqu'il est utilisé en routine (tests continus d'hygiène professionnelle). Lorsque plusieurs dispositifs auxiliaires sont présents, comme dans le cas de dispositifs de transfert montés sur un isolateur, l'utilisation de tous les dispositifs doit être incluse dans l'évaluation des performances du confinement. [52]

IV.6 Validation des procédés de nettoyage et de désinfection [111]

Le nettoyage des équipements et des locaux fait partie des opérations déterminantes dans le processus de production d'un produit pharmaceutique. Cette opération contribue à diminuer le risque de surdosage en principe actif dans le cas d'installations dédiées et la contamination par un autre principe actif en cas d'installations non dédiées.

IV.6.1 Types de nettoyage

- Le nettoyage manuel
- Le nettoyage semi-automatique
- Le nettoyage automatique.

IV.6.2 Validation de procédé de nettoyage

IV.6.2.1 Définition

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

Pour valider une méthode de nettoyage, il faut d'abord construire une procédure de façon à prendre en considération tous les paramètres indispensables à la réussite de la validation.

IV.6.2.2 Pré-requis à la validation de nettoyage

Avant d'envisager toute validation, certaines démarches doivent avoir été effectuées, il s'agit de :

- La rédaction de la procédure de nettoyage.
- La qualification du matériel et des agents de nettoyage.
- La qualification des locaux et des équipements à nettoyer.
- La qualification du personnel chargé du nettoyage.

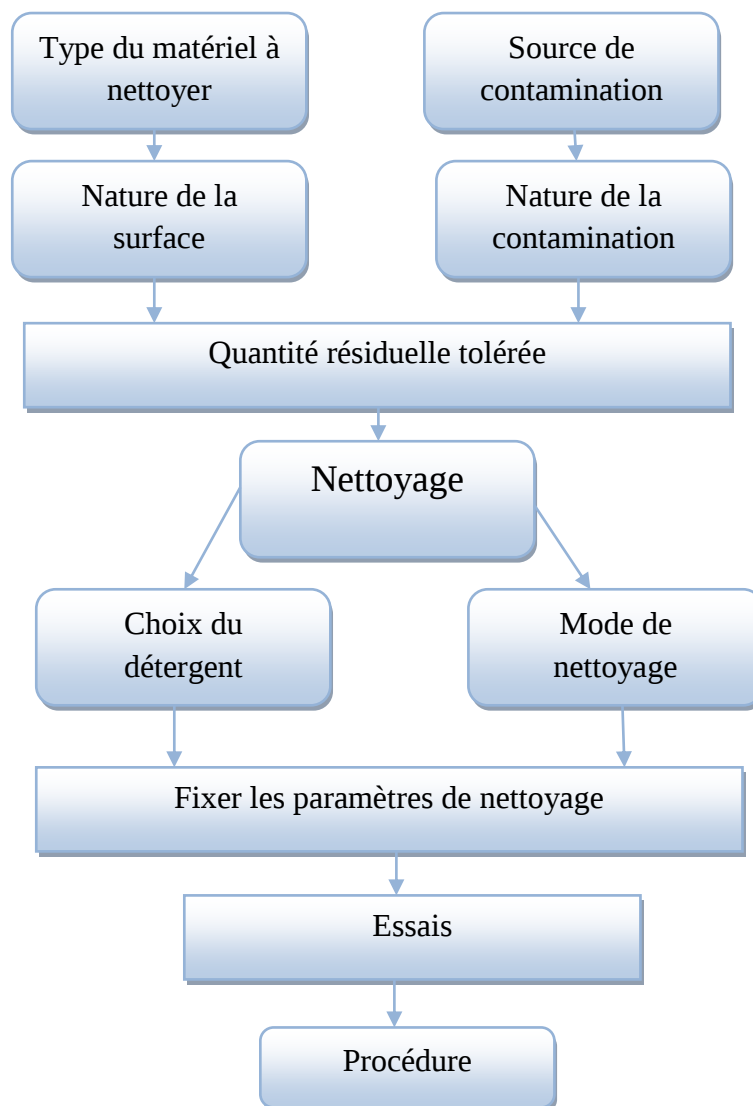


Figure 22: Schéma de synthèse de la conception d'une procédure de nettoyage.

IV.6.2.3 Principe de validation de nettoyage

Le principe général de la validation de nettoyage est le suivant : on recherche une fraction représentative de la contamination résiduelle par un prélèvement d'une surface représentative. Après le traitement du prélèvement, l'échantillon est dosé. La contamination résiduelle est calculée et comparée au critère d'acceptation préalablement établi. Si la contamination est inférieure au critère d'acceptation lors de 3 sessions consécutives de nettoyage et mesures de la contamination, la méthode de nettoyage sera validée.

IV.6.2.4 Points de prélèvements

En accord avec le responsable de l'assurance qualité et le technicien de microbiologie, les points de prélèvements 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. [95]

Les 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 la gravité les particules peuvent se retrouver piégées.
- **L'hélice** : car elle présente de nombreux recoins difficiles à nettoyer.

IV.6.2.5 Méthodes de prélèvements

On peut distinguer deux méthodes de prélèvements différentes : les méthodes de prélèvements directs et les prélèvements indirects. Ces méthodes de prélèvements doivent être validées avant de débiter la validation de nettoyage.

IV.6.2.5.1 Méthodes directes

Le prélèvement est réalisé directement sur la surface de l'équipement. La nature de la surface ainsi que la superficie à prélever doivent être définies à l'avance.

On distingue trois 03 méthodes différentes: par essuyage ou swabbing, par écouvillonnage et par contact. Les supports servant au prélèvement peuvent être utilisés tels

quel ou bien imprégnés d'un solvant pour permettre une meilleure récupération des contaminants à rechercher.

IV.6.2.5.2 Méthodes indirectes

La méthode indirecte de prélèvement se fait par les eaux de rinçage. On prélève à un certain point de l'équipement un volume défini de la dernière eau de rinçage (le volume doit être déterminé par avance en fonction de la méthode d'analyse qui sera utilisée par la suite). Cette méthode est utilisée quand il n'est pas possible d'aller réaliser les prélèvements par les méthodes directes dans l'équipement ou que la surface de l'équipement est trop petite.

IV.6.2.6 Objectifs de la validation du nettoyage

Il est nécessaire de valider les procédures de nettoyage pour les raisons suivantes :

- C'est une exigence du patient : la validation de nettoyage nous permet de produire un médicament sur un équipement ne contenant pas des traces d'autres produits (elle assure la sécurité et la pureté du médicament).
- C'est une exigence réglementaire des Bonne Pratiques de Fabrication (BPF) pour la production pharmaceutique.
- C'est aussi une manière de contrôle de la qualité des procédés de nettoyage utilisés en interne.

IV.6.2.7 Détermination du « pire des cas »

Plusieurs méthodes peuvent être employées pour la détermination du pire des cas [111] :

- En fonction de la nettoyabilité.
- En fonction de la toxicité.

Le deuxième type de choix est basé sur la toxicité ou l'activité du traceur. Le facteur permettant de choisir le traceur est la dose thérapeutique minimale pour un principe actif et la NOEL pour un excipient. Ces valeurs devront bien sûr être exprimées dans la même unité selon les valeurs de toxicité.

- En fonction de la solubilité

Dans ce cas, on tiendra compte d'une valeur empirique : la solubilité relative. Elle est calculée selon la formule suivante, le « pire des cas » est le produit ayant la solubilité relative la plus faible :

$\text{Solubilité du traceur} = \frac{\text{Solubilité relative du traceur dans le solvant de nettoyage}}{\text{Concentration du traceur dans le produit fabriqué.}}$

- Scores de criticité

Un autre moyen de définir un traceur est d'attribuer, pour chaque critère étudié, des valeurs dans une échelle préalablement établie. Le « score de criticité » de chaque produit est alors calculé comme le produit de ces facteurs, et le produit au score le plus élevé sera choisi pour la validation de nettoyage. Cette démarche permet de tenir compte de tous les facteurs influençant la criticité des produits.

- Etablissement des critères d'acceptation

La contamination maximale résiduelle tolérable doit être déterminée de manière scientifique et documentée. On précisera si ce critère d'acceptation s'adresse à un seul équipement ou à la somme des équipements communs aux différents produits.

Les paramètres dont on tiendra compte sont :

- **Le contaminant** : sa nature, son potentiel pharmacologique, toxique, allergique.
- **L'équipement** : sa capacité, ses points critiques.
- **Le lot suivant** : taille de lot, unité de prise.

Il appartient à chaque industriel de fixer et de justifier ses critères d'acceptation.

- **Formules pour le calcul des critères d'acceptation**

Les formules suivantes peuvent être utilisées :

$$CA = \frac{DMTJ \text{ (ou DJPA)}}{FS} \times \frac{Cmin}{P.S}$$

Où :

- CA est le critère d'acceptation en mg/cm²
- DMTJ est la dose minimale thérapeutique journalière du contaminant (mg/jour)
- DJPA est la dose journalière pharmacologiquement active (mg/jour)
- FS est un facteur de sécurité (en général 1000)
- C min est la capacité minimale de l'équipement considéré (mg)
- P représente l'unité de prise maximale (mg/jour)

Une méthode particulière de détermination des critères d'acceptation, est le calcul du MACO (Maximum allowable carryover), qui prend en compte les données toxicologiques, les posologies, la forme pharmaceutique et les volumes produits.

Deux approches sont possibles :

- **Calcul selon la dose thérapeutique**

La formule utilisée sera :

$$\text{MACO} = \frac{\text{SF} \times \text{DS} \times \text{BS}}{\text{DL} \times \text{S}}$$

Où :

- MACO est le seuil maximal de produit résiduel en g/cm²
- SF est le facteur de sécurité, dont la valeur est fonction de la forme galénique du produit :

Pour les formes liquides : SF = 0,01

Pour les formes destinées à la voie orale : SF = 0,001

Pour les formes destinées à la voie cutanée : SF = 0,0001

- DS est la plus petite dose thérapeutique du produit recherché (g/jour)
- BS est la plus petite taille de lot de tous les produits étudiés (g)
- DL est la plus grande dose journalière de produit passant par ce matériel (g/jour)
- S est la surface

Cette méthode est utilisée lorsque le traceur est un principe actif.

- **Autre approche est le calcul selon la dose létale 50%**

Les calculs préliminaires sont les suivants :

$$\text{NOEL} = \text{DL50} \times 0,0005$$

$$\text{ADI} = \text{NOEL} \times \text{SF}$$

Où :

- NOEL est la No Observed Effect Dose, soit le niveau où aucun effet n'est observé (en g/kg de poids corporel/jour)
- DL50 est la dose létale pour 50% de la population, exprimée en g/kg de poids corporel.
- ADI est l'Acceptable Daily Intake, soit le niveau acceptable administré par jour (en g/kg de poids corporel/ jour)
- SF est estimé comme précédemment.

On peut ensuite calculer :

$$\text{MACO} = \frac{\text{ADI} \times 70 \text{ kg} \times \text{BS}}{\text{DL} \times \text{S}}$$

Où :

- 70 kg représente le poids moyen d'un être humain,
- Bs représente la plus petite taille de lot de tous les produits étudiés (en kg ou L),
- DL : plus grande dose de produit B fabriqué dans ce matériel (g ou ml/jour),
- S : surface de l'équipement commun à A et B.

Cette méthode est le plus souvent utilisée pour les matières premières, les produits intermédiaires et les agents de nettoyage.

- **Détermination de la toxicité de l'API (Active Pharmaceutical Ingredient) par le calcul du PDE (EJA) [97] :**

Les instances réglementaires européennes telles que l'EMA s'intéressent de près au risque de contamination croisée dans les installations de production lors de la fabrication d'actifs pharmaceutiques.

L'évolution des BPF partie 1 (chapitres 3 et 5) et le guideline de l'EMA poussent les industries à évaluer ce risque pour valider leurs procédés de nettoyage, justifier leur choix de dédier ou non leurs installations de production et ainsi assurer la sécurité du consommateur.

Le calcul de la PDE de l'API, c'est-à-dire l'exposition journalière jugée acceptable pour le consommateur est basé sur la revue et l'évaluation des données toxicologiques et pharmacologiques disponibles sur l'actif pharmaceutique.

Cette valeur de PDE, spécifique à chaque API, nous aidera ensuite :

- A établir la MACO, c'est-à-dire la masse de produit qui peut raisonnablement être transférée d'une production à la suivante.
- A démontrer que les opérations de nettoyage mises en œuvre sont adaptées.
- Le cas échéant, à justifier le choix de dédier ou non des installations de production.

• Equation de référence

La détermination d'un PDE (EJA) implique l'identification des dangers en examinant toutes les données pertinentes, l'identification des «effets critiques», la détermination de la dose sans effet nocif observé (DSENO) des résultats considérés comme critiques et le recours à plusieurs facteurs d'ajustement pour tenir compte de diverses incertitudes. L'annexe 3 des lignes directrices ICH Q3C présente l'équation suivante pour l'obtention du PDE:

$$\text{EJA (mg/jour)} = \frac{\text{DSENO ou DMENO (mg/kg/jour)} \times \text{Poids corporel}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

Ajustement du poids

Dose sans effet nocif observable
Dose minimale avec effet nocif observé

Facteurs correctifs

- EJA : Exposition journalière admissible.
- F1: extrapolation entre espèces
- F2: variabilité interindividuelle
- F3: prend en compte des études de toxicité avec exposition à court terme
- F4: appliqué en cas de toxicité sévère
- F5: selon utilisation de la DSENO ou DMENO

IV.7 Gestion des déchets

Les HPAPIs posent des problèmes plus importants de gestion environnementale par rapport aux médicaments moins puissants, notamment le traitement de déchets, le contrôle des eaux usées et la réduction des émissions atmosphériques, c'est pourquoi les BPF pour les produits pharmaceutiques contenant des substances dangereuses exigent que les effluents liquides et les déchets solides doivent être manipulés de telle façon qu'ils ne présentent pas un risque de contamination des produits, du personnel ou de l'environnement.

IV.7.1 Définitions des déchets

Les déchets sont les matières indésirables qui ne peuvent plus être utilisées dans les processus de fabrication et qui peuvent éventuellement devenir des matières dangereuses ou non dangereuses pour l'homme ou l'environnement.

Les déchets dangereux sont des déchets dotés de caractéristiques physiques, chimiques ou biologiques qui imposent des manipulations particulières et des procédés d'élimination de nature à éviter tout risque pour la santé et /ou tout effet nocif sur l'environnement. [37]

Les déchets dangereux sont divisés en deux catégories : les déchets répertoriés et les déchets caractéristiques.

Les déchets pharmaceutiques font partie des déchets répertoriés car ils contiennent des produits chimiques commerciaux. [53]

Selon la loi POEO (protection of the environment operation) et dans les NSW EPA Waste Classification Guidelines - Part 1 : Classifying Waste (Nov 2014) - Les déchets cytotoxiques désignent "toute substance contaminée par des résidus ou des préparations qui contiennent des matières toxiques pour les cellules principalement par leur action sur la reproduction cellulaire. Il n'est pas nécessaire d'évaluer et de classer les déchets cytotoxiques. Ils sont déjà pré-classifiés comme déchets spéciaux dans la loi POEO. [38]

IV.7.2 Détermination des déchets dangereux

L'EPA a élaboré un processus réglementaire qui identifie les substances spécifiques connues pour être dangereuses et ce processus d'identification peut être très complexe, c'est

pourquoi l'EPA encourage les producteurs de déchets à aborder le problème en utilisant la série de questions décrites ci-dessous :

1. Le matériau est-il un déchet solide ?
2. le déchet est-il exclu de la définition des déchets solides ou des déchets dangereux ?
3. le déchet est-il un déchet dangereux répertorié ou caractéristique ?
4. Les déchets sont-ils radiés ? [100]

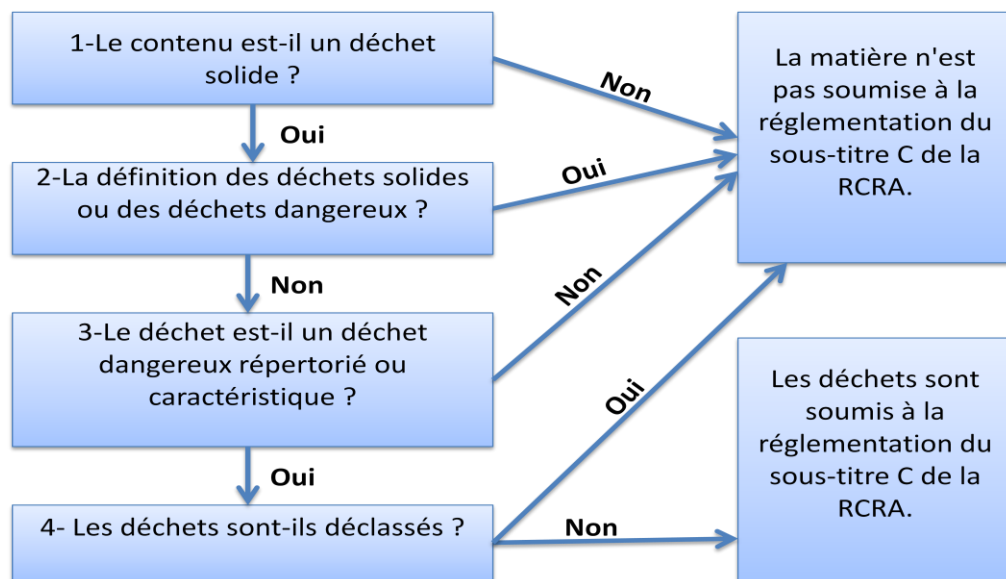


Figure 23: Le processus d'identification des déchets dangereux.

IV.7.3 Procédure de gestion de déchets

Selon l'Environmental Protection Act 1994, les déchets cytotoxiques doivent être incinérés sous son autorité. Les lieux de travail à risque de déchets cytotoxiques doivent disposer de systèmes sûrs de stockage, de séparation et d'élimination. Tous les travailleurs doivent être correctement équipés, habillés, informés et formés pour manipuler les déchets cytotoxiques et ils doivent être contrôlés régulièrement pour s'assurer de leur conformité.

- **Minimisation des déchets**

Avant de produire des déchets, des investigations doivent être effectuées pour savoir s'il sera possible de minimiser leur quantité pour réduire les difficultés subséquentes d'opération de manipulation, de traitement et d'élimination.

La réutilisation d'équipements a presque disparu à cause de la vente d'articles à usage unique. Le recyclage d'articles potentiellement contaminés est pour le moment non recommandé dans la plupart des pays à cause de la non-disponibilité de technologies appropriées, du manque de formations/sensibilisation spécifiques, ainsi que de procédures de gestion adéquates. La recherche d'informations/expériences est, néanmoins, encouragée pour se préparer au processus futur de recyclage. [39]

- **Tri à la source**

La meilleure manière de diminuer le volume des déchets dangereux est le tri des déchets qui nécessitent des traitements particuliers. Le tri consiste en une identification claire des différentes catégories de déchets et des moyens de séparation. Trois principes importants doivent être retenus :

- Le tri des déchets doit toujours être la responsabilité de celui qui les produit. Il doit se faire le plus près possible du lieu où le déchet a été produit.
- Il ne sert à rien de trier des déchets qui suivent la même filière de traitement, exception faite pour les piquants/tranchants qui seront de toute façon séparés à la source des autres déchets.
- Ne pas corriger les erreurs: si du matériel non dangereux a été placé dans un conteneur pour déchets présentant un risque de contamination, considérer le déchet comme dangereux (principe de précaution).

Le tri est une étape importante de la gestion des déchets. Il concerne tous les collaborateurs. Des formations régulières et des contrôles fréquents sont essentiels pour garantir la pérennité du système mis en place.

La façon la plus simple d'identifier les différentes catégories de déchets est de séparer les déchets dans des conteneurs ou des sacs en plastique de différentes couleurs et/ou marqués d'un symbole. [40]

Les déchets dangereux doivent être classés selon leurs propriétés physico-chimiques, leur incompatibilité et les méthodes subséquentes de traitement et d'élimination. [41]

Tableau 16: La classification des déchets dangereux.

Catégories de déchets	Couleur du récipient et des marquages	Type de récipient
Les déchets solides (matières premières, produits en vrac, produits semi-finis et nettoyage des déversements et des poussières collectées après le nettoyage du filtre) issu de la production	Rouge, marqué comme déchet à risque chimique et toxique	Sac en plastique rigide
Déchets piquants/coupants/tranchants (Objets pointus usés ou non usés, ex seringues, scalpels, pipettes, lames, verre cassé...	Jaune, marqué comme OBJETS PIQUANTS/ COUPANTS/TRANCHANTS avec symbole de danger biologique	Récipient résistant aux perforations.
Déchets physico-chimiques : (les solutions et les solvants préparés)	Marron, étiqueté avec le symbole de danger approprié.	Sac en plastique ou récipient rigide.

Remarque :

- Les sacs en plastique utilisés pour emballer les déchets pharmaceutiques cytotoxiques doivent résister aux déchirures et être fermés de façon étanche, de préférence en polyéthylène de haute densité HDPE.
- Les contenants rigides pour le matériel piquant, tranchant ou cassable doivent être fermés de façon étanche et étiquetés avec le symbole de danger approprié en plus de symbole danger cytotoxique. Ils doivent résister à la perforation.
- Les contenants rigides pour les déchets pharmaceutiques cytotoxiques liquides doivent être hermétiques. Il est recommandé de placer une matière absorbante dans le contenant.
- Les contenants pour le transport externe doivent être compatibles avec le mode de traitement (incinération) et être étiquetés.
- Les déchets pharmaceutiques cytotoxiques doivent être incinérés. [42]



- **Collection et stockage**

Afin d'éviter l'accumulation de déchets, ceux-ci doivent être collectés et transportés régulièrement vers le point central de collecte des ordures de l'entreprise avant leur élimination ou leur enlèvement. La collecte est réalisée avec un chariot ou une plateforme qui doivent suivre un itinéraire spécifique pour réduire le passage de chariots à travers les salles et d'autres pièces non contaminées. Les chariots doivent être faciles à charger et à décharger et ne pas avoir de bord coupant qui pourraient endommager les sacs ou conteneurs et doivent être faciles à nettoyer. Les contenants doivent être sécurisés pour éviter tout déversement accidentel. Le personnel manipulant les conteneurs de déchets cytotoxiques doit porter des gants de protection en nitrile jetables et des vêtements de protection.

La zone de stockage doit être :

- Dédiée au stockage des déchets cytotoxiques, bien sécurisée et dotée d'un éclairage et d'une ventilation adéquats.
- Clairement séparée des autres flux de déchets si elle est située dans une zone principale de stockage des déchets.
- Identifiée de manière appropriée et signalée par des panneaux conformément aux exigences.
- Située à l'écart des collecteurs d'eaux pluviales et autres zones sensibles.
- Faciles à nettoyer, à décontaminer et à entretenir selon des normes d'hygiène acceptables.
- Protégée contre tout accès non autorisé. [38]

- **Transport hors site**

Les déchets cytotoxiques sont souvent transportés hors site pour être traités et éliminés. Les contrats avec les transporteurs de déchets et les sous-traitants chargés de l'élimination des déchets doivent être documentés et spécifiés les exigences en matière de transport et d'élimination des déchets et doivent être conformes aux autres règlements pertinents. [38]

- **Traitement et élimination**

Les déchets cytotoxiques sont éliminés par incinération à des températures extrêmement élevées entre 1000 et 1 200 °C dans des conditionnements ne contenant pas de chlore. Actuellement, le traitement par destruction thermique est la seule méthode acceptable pour traiter cette catégorie de déchet.

Si les déchets sont constitués d'un mélange de déchets cytotoxiques et d'autres déchets, ils doivent être incinérés à la température des déchets cytotoxiques recommandée et ils ne doivent jamais être enfouis ou dilués dans les eaux naturelles [38] [43].

- **Traitement des eaux usées**

Les eaux usées contenant des déchets cytotoxiques (en plus des autres matières organiques et inorganiques) passent à travers l'unité de traitement des eaux usées industrielles pour obtenir et produire des effluents caractéristiques liés à la demande chimique en oxygène (DCO), aux solides dissous totaux (SDT) et au pH par divers procédés chimiques et physiques, puis utiliser le réseau d'égouts urbains de la ville pour les évacuer .

IV.8 Exposition professionnelle aux produits hautement-actifs

IV.8.1 Voies d'exposition potentielles

Tableau 17 : Les principales voies d'exposition professionnelle aux produits hautement actifs.

Voies d'exposition professionnelle	Exemples d'activité
Voie respiratoire : inhalation	Inhalation du produit sous forme d'aérosols liquides ou solides (microgouttelettes ou poussières d'anticancéreux).
Voie cutanéomuqueuse : contact/absorption	un contact direct avec la peau, les muqueuses ou les yeux peut survenir lors d'une projection cutanée ou oculaire, en cas de bris de flacon, de contact avec des surfaces, des objets ou des liquides corporels contaminés.
Voie digestive : ingestion involontaire	bien que rare, cette contamination peut survenir en portant à la bouche ses mains ou des objets souillés (aliments ou crayons contaminés...)
Injection accidentelle	Blessure par piqure d'aiguille et autres objets tranchants contaminés

IV.8.2 Propriétés toxiques et risques liés à l'exposition des cytotoxiques

Soit dans l'hôpital ou l'industrie pharmaceutique, le personnel est quotidiennement confronté à la manipulation de médicaments potentiellement toxiques. Les risques résultent

essentiellement d'un contact cutané direct ou d'inhalation de particules. La toxicité qui en découle peut être séparée en toxicité aigüe (immédiate) et en toxicité chronique (retardée).

IV.8.2.1 Effets toxiques

Les effets indésirables des médicaments cytotoxiques pour le manipulateur peuvent être immédiats ou retardés.

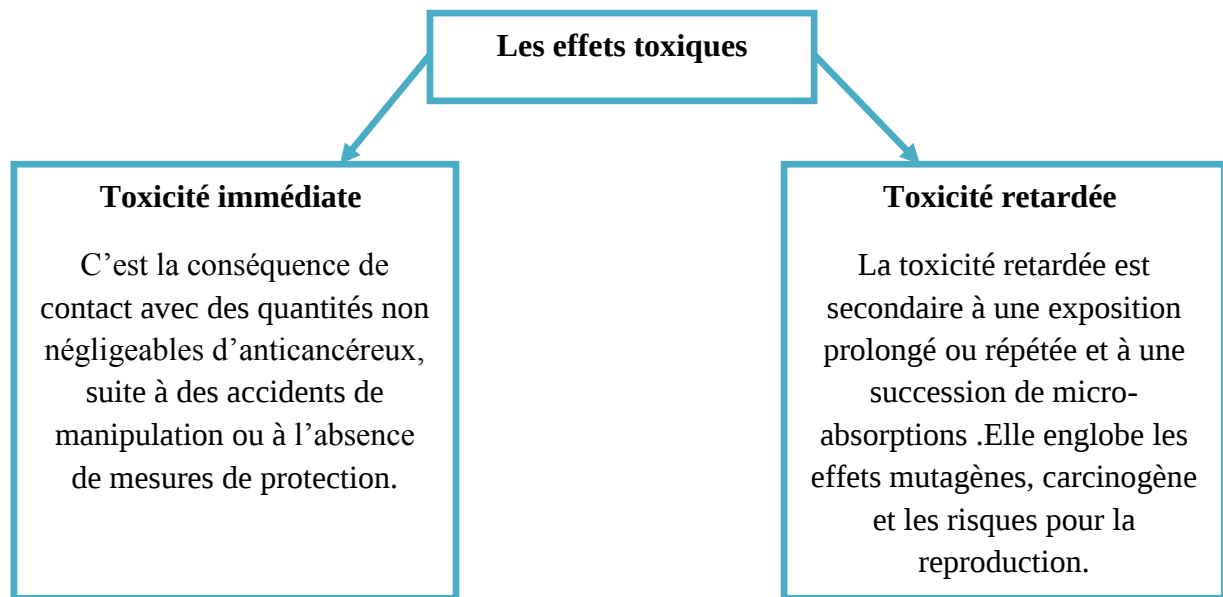


Figure 24 : Les effets indésirables des médicaments cytotoxiques.

IV.8.3 Limites d'exposition professionnelle : Health Based Exposure Limits (HBELs)

- **ADE/PDE (Permitted /Acceptable Daily Exposure)**

Représente une dose qui n'est pas susceptible de provoquer un effet néfaste si un individu est exposé, par n'importe quelle voie, à une dose égale ou inférieure à cette dose chaque jour pendant toute une vie. [114]

Pour calculer la valeur de l'ADE, l'objectif est de définir la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) pour l'effet critique cliniquement significatif. Il s'agit de la dose utilisée comme point de départ (PoD) pour dériver la valeur de l'ADE. Sinon, en absence de NOAEL, il peut être nécessaire d'utiliser la dose à laquelle un effet indésirable significatif est observé pour la première fois, ou la dose minimale avec effet indésirable observé (LOAEL). [102]

- **OEL (Occupational Exposure Limit)/ VLEP (Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle)**

La VLEP/OEL est définie comme la concentration dans l'air (exprimée comme une moyenne pondérée en fonction du temps pour une journée de travail conventionnelle de 8 heures et une semaine de travail de 40 heures) d'une substance à laquelle on pense que presque tous les travailleurs peuvent être exposés de manière répétée (pendant une vie professionnelle) sans effet néfaste. [114]

Tableau 18: Différence entre OEL et ADE.

Paramètre	OEL	ADE
Durée d'exposition	Pendant la vie professionnelle (8h/jours soit 40h/semaine).	Pendant toute une vie.
Voies d'exposition	Inhalation +++. La notation de la peau est également utilisée (possibilité d'absorption cutanée) et la contribution de celle-ci dans l'exposition globale.	Oral, oculaire, IV, cutané et autres voies.
Objectif	Sécurité des travailleurs	Sécurité des patients
Utilisations	-Les OELs sont des outils servant à protéger la santé des travailleurs pouvant être exposés à des substances dangereuses dans le lieu de travail, en limitant l'exposition à un niveau acceptable et prévenir ainsi les maladies professionnelles ou autres effets néfastes.	-PDE/ADE, est utilisé pour calculer les valeurs maximales de report (MACO) dans la validation de nettoyage conformément aux exigences réglementaires (BPF). C'est un calcul nécessaire pour tous les médicaments fabriqués dans des installations non dédiées (partagées). Les valeurs ADE des substances hautement actives aident également dans la détermination des équipements et installations dédiés et séparés.

IV.8.4 Mesure et évaluation de l'exposition professionnelle

IV.8.4.1 Surveillance médicale

En plus de prévenir l'exposition aux médicaments dangereux et de surveiller attentivement l'environnement, la surveillance médicale est un élément important de tout programme de manipulation sécuritaire des médicaments dangereux.

Utiliser les antécédents d'exposition des travailleurs comme mesure substitutive de l'intensité de l'exposition potentielle.

Les professionnels de la santé au travail examinant un travailleur exposé à des médicaments, posent des questions axées sur les symptômes liés aux systèmes organiques qui sont des cibles connues des médicaments dangereux.

Un hémogramme complet et une numération des réticulocytes dans les tests de laboratoire de base et périodiques doivent être inclus. Ces tests peuvent être utiles comme indicateur de la réserve de la moelle osseuse.

La surveillance de l'urine des employés qui manipulent des médicaments dangereux à l'aide d'une bandelette urinaire ou d'un examen microscopique de l'urine à la recherche de sang. Plusieurs agents antinéoplasiques sont connus pour provoquer des lésions de la vessie et la présence de sang dans l'urine des patients traités.

Lorsqu'une exposition est suspectée ou que des symptômes ont été constatés, des prélèvements environnementaux et/ou une surveillance biologique doivent être effectués. [44]

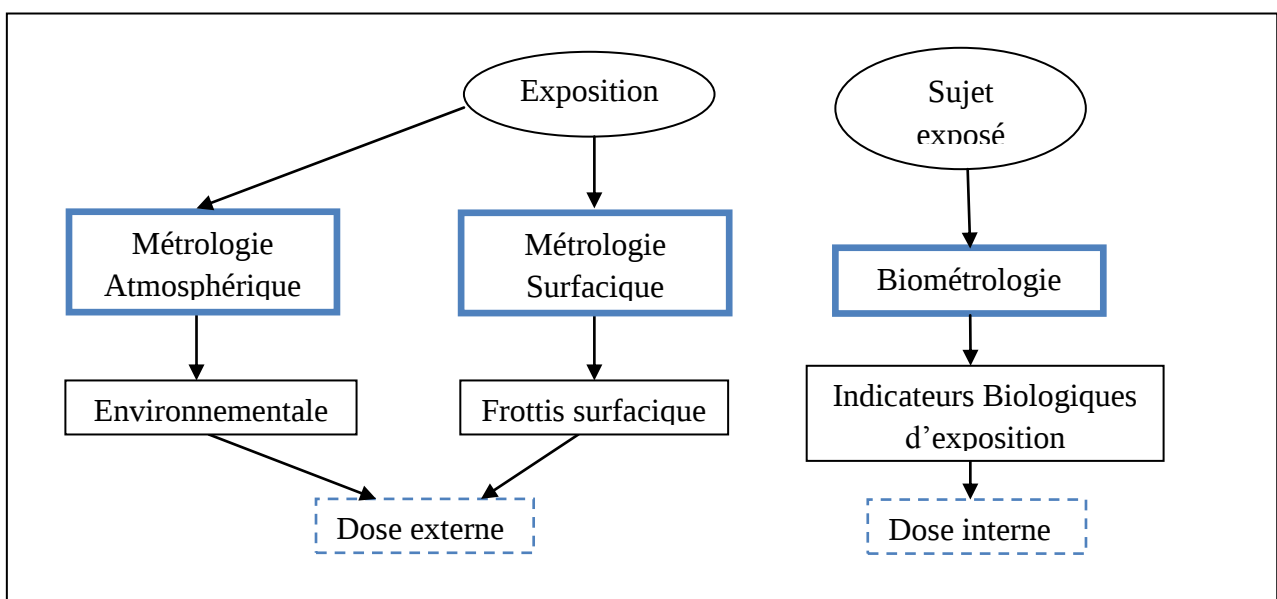


Figure 25 : Evaluation environnementale et biologique de l'exposition professionnelle.

IV.8.4.2 Surveillance biologique de l'exposition (Biométrie)

Identifier et mesurer, le plus souvent dans le sang ou les urines des sujets exposés, le cytotoxique de l'environnement du poste de travail ou ses métabolites dans les liquides biologiques, pour évaluer la dose interne reçue et les risques pour la santé

IV.8.4.3 Mesure de la contamination environnementale

La surveillance de l'environnement est un autre outil qui peut être utilisé dans le cadre du processus d'évaluation des risques.

IV.8.4.3.1 Les frottis de surface (les prélèvements surfaciques)

Actuellement la méthode de choix pour déterminer la contamination des surfaces du lieu de travail par ces médicaments.

L'échantillonnage par frottis de surface mesure la contamination superficielle de certains sites de l'environnement de travail en prélevant des échantillons de lingettes et en les analysant au laboratoire pour détecter la présence d'une contamination par des médicaments dangereux [45].

Des analyses fréquentes des surfaces par essuyage peuvent réduire l'exposition aux médicaments dangereux, car elles permettent de déterminer :

- La présence ou l'absence de contamination antinéoplasique.
 - La nécessité de contrôles techniques.
 - L'efficacité des procédures de nettoyage.
 - De confirmer les besoins en équipements de protection individuelle (EPI).
- [103] [101]

IV.8.4.3.2 La métrologie des atmosphères

La contamination environnementale peut être mesurée dans des locaux de travail par échantillonnage de l'air éventuellement collecté à l'aide de pompes actives.

L'étude expérimentale

I- Données générales

I.1 Introduction

Les produits de santé doivent répondre aux différentes exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité tout au long de leur cycle de vie. En effet, pour faire face aux risques éminents pouvant affecter et compromettre la santé des patients; les industries pharmaceutiques augmentent le degré de sévérité de leurs processus de fabrication et positionnent la qualité au premier rang de leurs objectifs. Cependant, le risque « zéro » n'existe pas et ils peuvent, dans certains cas, menacer la survie de l'entreprise.

Face à de telles situations, les autorités réglementaires montrent un grand intérêt pour l'application d'une démarche de gestion des risques, tentant ainsi de motiver le secteur à mettre en place de nouvelles initiatives qui peuvent s'avérer nettement bénéfiques si elles sont dirigées et exécutées bien convenablement.

L'approche de gestion du risque qualité permet de garantir la qualité du médicament au patient, en fournissant un moyen d'identifier et de contrôler les failles et les défauts de qualité durant le développement et la fabrication. D'un autre côté, l'utilisation de cette approche de gestion du risque qualité peut faciliter la prise de décision en offrant des informations et des actions efficaces pour réduire les risques et corriger les problèmes constatés.

En vu de mettre en évidence l'importance de la mise en place d'une gestion des risques dans cette thèse, une analyse approfondie des risques sera mise en pratique sur les produits cytotoxiques dans le premier site d'oncologie en Algérie « hikma pharma Algérie ».

I.2 Présentation du terrain de stage : (Contexte dans l'établissement, projets et objectifs, livrables)

- **Introduction**

Hikma-Pharma Algérie est une filiale du groupe Hikma. C'est une multinationale créée en Jordanie, en 1978. Ses activités se sont étendues à plusieurs régions du monde. Elle est présente en Europe, en Afrique, en Asie et aux États-Unis d'Amérique.

Elle s'est installée, en Algérie, en 1994. Initialement, elle s'est spécialisée dans l'importation de produits pharmaceutiques spécifiques, puis a investi dans la

production locale et a ouvert quatre sites de production, dédiés à différents types de médicaments, mentionnés ci-dessous :

A Staouéli :

- **Unité Général Formulation (Formes Générales) :** pour la production des médicaments antidiabétiques, des antihypertenseurs, des antalgiques, des antibiotiques et autres.
- **Unité d'oncologie :** de Staouéli, lieu de notre étude expérimentale. Elle est spécialisée dans la production des anticancéreux indiqués dans les cancers hématologiques, du sein, de la prostate, parmi lesquels : (Erlotinib, Hydroxycarbamide, Dasatinib, Abiratérone, Lapatinib, Capacétabine, Lenalidomide, Temozolomide, Létrozole, Gefitinib, Sunitinib L-Maléate, Ansatrozole, Imatinib Malate).

A Sidi-Abdallah : l'usine est exploitée, exclusivement, pour les antibiotiques de type Pénicilline.

A Baba Ali : pour la production des antibiotiques de type Céphalosporine.

- **Historique de Hikma Pharma Algérie**

2006 : Le lancement de sa première usine de production de médicaments à Staouéli, spécialisée en formulation générale.

2010: Le lancement de la deuxième usine à Sidi Abdallah, spécialisée dans les pénicillines.

2017 : Le lancement de la troisième à Baba Ali, spécialisée en céphalosporines.

2019 : Le lancement de l'unité de production en oncologie (voie orale), à Staouéli.

- **Projets et Objectifs du laboratoire Hikma Pharma Algérie**

Hikma-Pharma Algérie, occupe actuellement, la quatrième position, dans le pays, avec plus de 50 produits. Ce qui représente 5% des parts du marché pharmaceutique national et emploie plus de 800 collaborateurs.

La politique de l'entreprise est axée sur la formation et le transfert de technologie vers l'Algérie, dans l'objectif de produire localement des traitements innovants et de

contribuer à réduire, par là même, la facture de l'importation. 95% de ses produits sont fabriqués en Algérie avec des projets pour transformer, progressivement, les 5% des médicaments importés, en produits locaux.

La stratégie de Hikma-Pharma Algérie est d'apporter des produits nouveaux, qui confèrent une plus-value au patient algérien, ainsi qu'aux acteurs de santé.

Hikma Pharma Algérie projette aussi à créer de nouvelles unités, grâce à de nouveaux investissements. Effectivement, il est question d'une cinquième usine pour la production de solutés injectables au niveau de la ville nouvelle de Sidi Abdallah.

- **Livrables**

Le déroulement de notre étude expérimentale a lieu au sein de l'unité d'oncologie de Hikma Pharma Algérie de Staoueli, qui est la première et l'unique unité de production de traitement d'oncologie à avoir lancé ses lots de validation en Algérie.

En effet, elle a investi dans des installations spécifiques et sophistiquées pour la fabrication locale de médicaments anticancéreux hautement actifs qui jusqu'alors étaient importés en produits finis.

Dans le cadre de l'amélioration continue, la structuration d'une démarche préventive, l'évaluation des risques et la garantie de la sûreté du fonctionnement (qualité, sécurité, fiabilité et reproductibilité) lié à la fabrication et au contrôle des produits cytotoxiques, nous opterons pour la méthode AMDEC. Celle-ci, nous permettra une identification systématique des composantes du risque, les différents incidents pouvant survenir lors de la manipulation, les différentes situations dangereuses, les événements redoutés, les causes, les conséquences et les accidents potentiels.

Au cours de notre évaluation des risques, nous estimerons le niveau de protection relatif à chaque risque. D'ailleurs, nous identifierons 114 risques, grâce à l'aide d'une équipe pluridisciplinaire compétente et formée.

Finalement, nous proposerons des mesures correctives et préventives à appliquer afin de contrer les différents risques et de les amener à un niveau acceptable.

Tous ces éléments seront identifiés d'une manière méthodologique et présentés sous forme de tableaux récapitulatifs.

II-Matériels et méthodes

II.1 Objectif

L'objectif de notre travail est :

- Détection et évaluation des différents risques potentiels tout au long de la fabrication et de contrôle des médicaments cytotoxiques.
- Application correcte et adaptée de la méthode AMDEC sur le terrain, avec ses trois critères essentiels (Sévérité, Probabilité et Détectabilité) lié à chaque risque.
- Elaboration d'un système de prévention rigoureux.

L'évaluation des risques permet d'identifier les risques et de vérifier les dangers possibles des différents processus, fonctions et composants, de mesurer l'impact potentiel sur les produits, les opérateurs et l'environnement, et enfin de proposer des mesures de prévention et de contrôle.

Le but est d'essayer de répondre aux questions suivantes :

- Que se passera-t-il dans quelles circonstances ?
- Quelles sont les conséquences possibles ?
- Quelle est la probabilité des conséquences possibles ?
- Le risque est-il sous contrôle efficace, ou d'autres mesures doivent-elles être prises ?

Toutes les bonnes pratiques d'ingénierie (BPE) et les bonnes pratiques de fabrication (BPF) actuelles doivent être prises en compte pour éviter le risque de défaillance des paramètres de processus clés lors de l'installation.

II.2 Champ d'application

La présente étude expérimentale aborde le principe de la gestion des risques en s'appuyant sur la méthode d'Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC).

Elle peut s'appliquer à différents aspects de la qualité, tout au long du cycle de vie des **substances pharmaceutiques actives à haute puissance**, produites par une entreprise pharmaceutique publique ou privée possédant un savoir-faire technique qualifié et ayant eu une autorisation de mise sur le marché.

Cette procédure d'évaluation des risques couvre les différents types de risques, leurs causes, leurs conséquences et les actions correctives et préventives mises en place. Elle inclue notamment la conception de l'installation, les zones de stockage et conditions d'entreposage, le process de la production avec toutes ses étapes, ainsi que le laboratoire de contrôle qualité. Ceci, conformément aux exigences des bonnes pratiques de fabrication et à la réglementation en vigueur concernant les HPAPI.

II.3 Description de l'installation

L'installation comporte les sections suivantes :

Section	Niveau	Domaine fonctionnel
Production, administration et contrôle de la qualité.	Niveau 0	Réception, zone de fabrication des produits généraux, zone de réception et d'expédition des matériaux.
	Niveau 1	Zone de fabrication des produits d'oncologie, entrepôt d'oncologie.
	Niveau 2	Domaine technique, contrôle de la qualité, domaine administratif.
	Niveau -1	Zone technique, entrepôt général, cantine et zone de service.
	Niveau -2	Zone de stationnement, Entrepôt général, Zone d'entrée.

II.4 Procédure d'évaluation des risques

Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC) est la procédure à suivre dans cette démarche d'évaluation des risques. Elle est considérée comme l'outil le plus efficace de la gestion du risque qualité (QRM). Les paramètres suivants doivent être évalués:

- Composants, fonctions et processus essentiels de l'installation

- Risques et dommages possibles en cas de défaillance de ces composants, fonctions et processus.
- Risque possible pour la qualité du produit, pour l'opérateur et pour l'environnement.

Le résultat final de l'évaluation des risques est de réduire le risque à un niveau acceptable et d'introduire les mesures à appliquer en cas d'éventuelle défaillance.

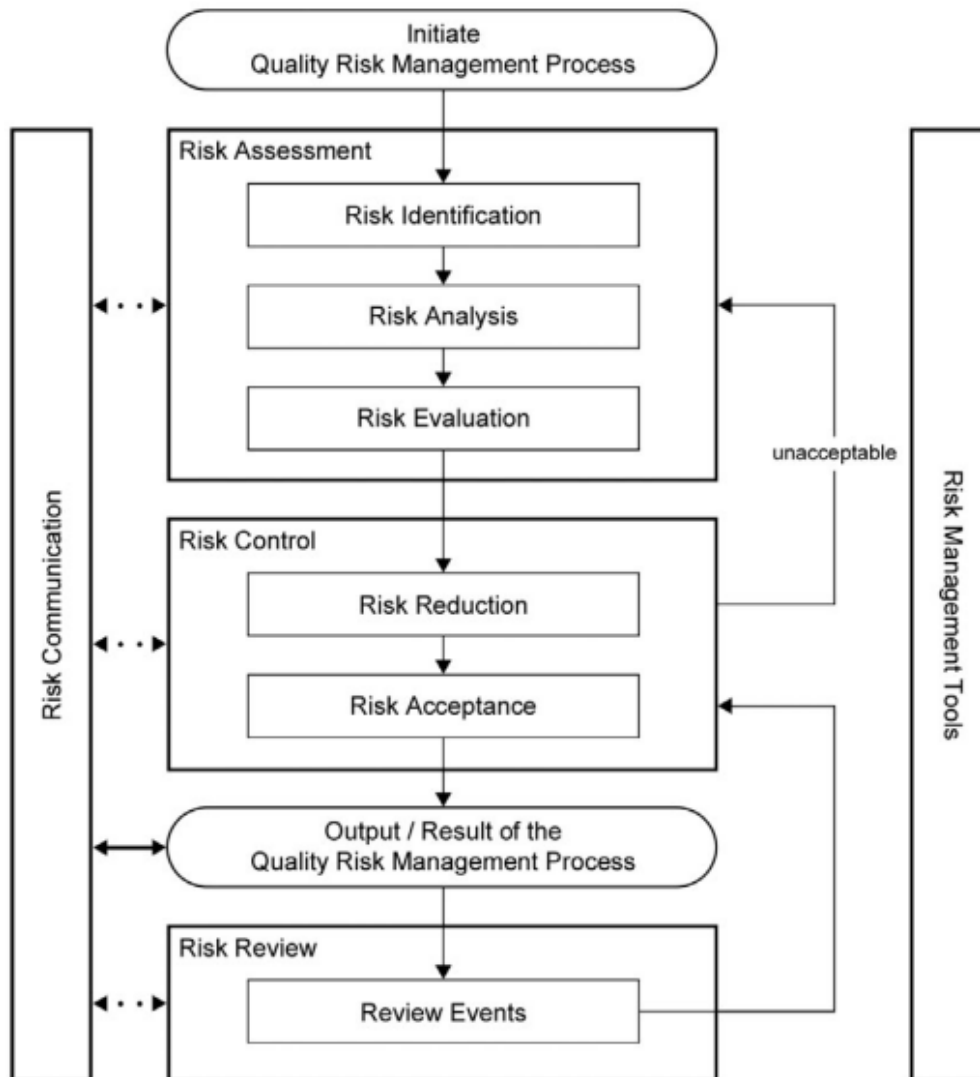
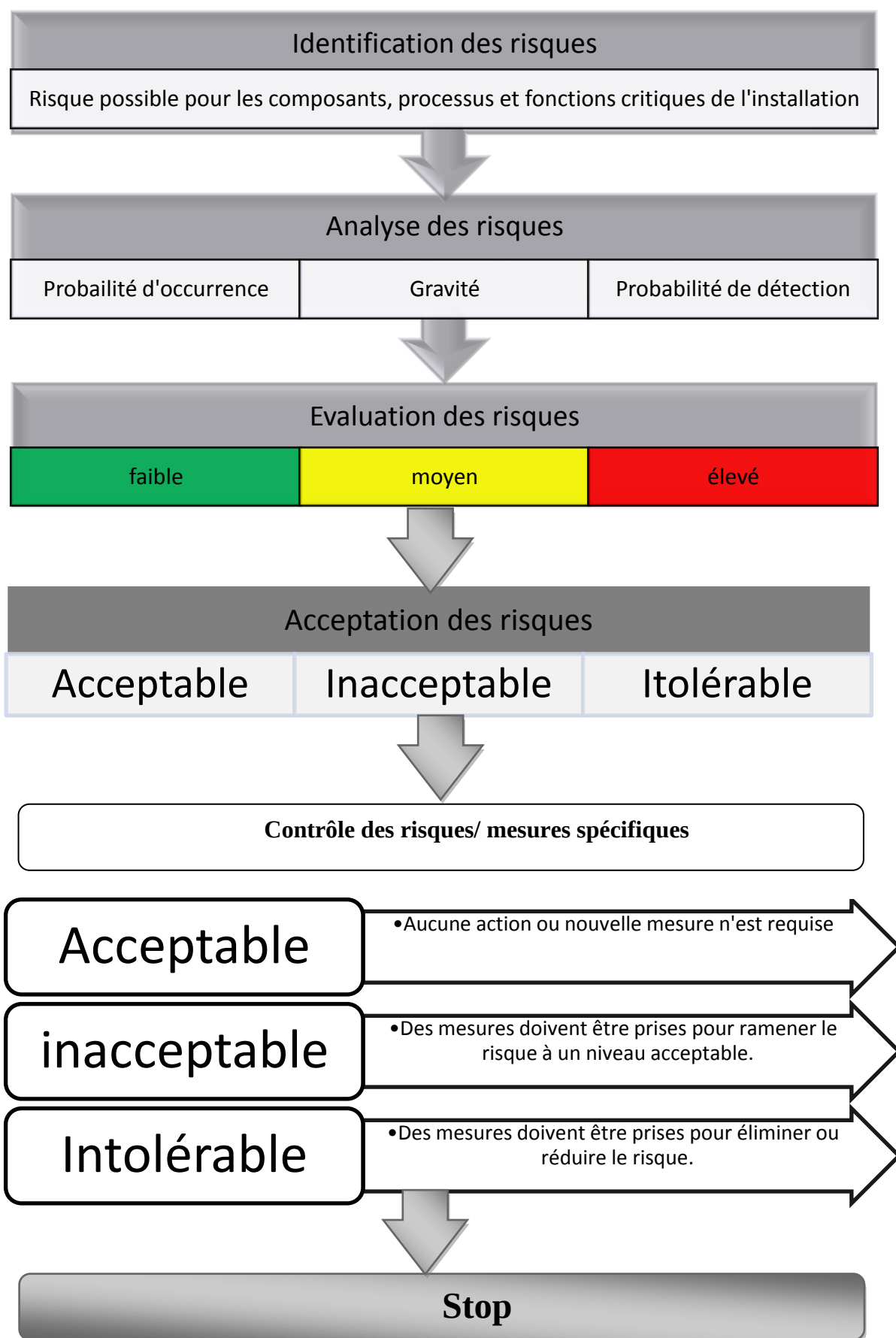


Figure 26: Processus de gestion du risque qualité ICH Q9.

Le diagramme ci-dessous explique la procédure d'évaluation des risques :



II.4.1 Identification des dangers et des risques

Cette étape consiste à l'identification des risques éventuels sur le produit, le personnel et l'environnement en cas de défaillance des composants, fonctions et processus critiques. Les questions suivantes peuvent aider à identifier le risque :

- Le système GMP est-il associé ?
- Qu'est ce qui pourrait mal tourner ?
- Qu'est ce qui pourrait causer de problèmes ?
- Les modes de défaillance sont-ils listés en totalité ?

Hiérarchisation des risques pour les produits et l'exposition des personnels

Produit

Mélange

Mélange d'API, de processus, de substances, erreur d'étiquetage, etc.

Rétention

Résidus sur les pièces en contact avec le produit

Mauvais nettoyage et non respectant les limites prévues.

Transmission mécanique

Transmission de particules d'un produit à un autre par des EPI ou des équipements contaminés

Transfert par voie aérienne

Sédimentation des particules d'un produit sur un autre produit.

Personnels

Inhalation.

Par voie cutanée.

Ingestion.

Injection accidentelle.

Pénétration par une blessure de la peau.

IV.8.4.4 Étape 1 : Initialisation

Phase préparatoire, souvent négligée, pourtant primordiale. L'AMDEC préconise la constitution d'une équipe de travail pluridisciplinaire afin de disposer de différents points de vue et de profiter des expériences de chacun.

- **Constitution de l'équipe AMDEC**

Pour un meilleur suivi en industrie, tous les acteurs impliqués dans cette démarche ont été invités à participer.

L'équipe chargée de cette analyse était constituée de :

- Les pharmaciens stagiaires (Nous).
- Le directeur technique de l'unité d'oncologie.
- Le pharmacien responsable de l'Assurance qualité de l'unité d'oncologie.
- Le responsable de l'Assurance qualité de la production de l'unité de la formulation générale.
- Le responsable de l'HSE.
- Le responsable de stockage.
- Les techniciens du laboratoire de contrôle qualité.
- Les opérateurs de la production.

La responsabilité et l'animation de ce groupe ont été incombées au responsable de l'assurance qualité de l'unité d'oncologie, du fait que la gestion du risque fait partie de ses fonctions et compétences, étant intégrée au processus de gestion de la qualité et qu'il est familiarisé à la démarche AMDEC.

Pour assurer la cohérence de la démarche, l'animateur a participé au groupe de travail et a su garder un enthousiasme et une écoute attentive. Son rôle a essentiellement consisté à :

- Donner les instructions.
- Adopter une attitude positive et énergique.
- Rythmer la séance et maîtriser le temps.

Le but de l'étude était d'analyser les risques relatifs au procédé de fabrication et au contrôle d'un comprimé pelliculé au niveau du site Hikma Pharma Algérie.

- **Rassemblement des documents nécessaires**

Suite à cette étape préliminaire, des documents et supports d'étude ont été rassemblés afin de mieux procéder aux étapes suivantes. Parmi eux :

- Procédures : document général de mise en œuvre des processus majeurs.
- Enregistrement : document traçant l'historique des lots de validation.

IV.8.4.5 Étape 2 : L'analyses des défaillances

- **Identification des modes de défaillance qui peuvent survenir, leurs effets et leurs causes**

Durant cette étape de l'AMDEC et suite à l'étude fonctionnelle, nous avons entrepris d'identifier les défaillances potentielles pouvant survenir à chaque étape de fabrication (Distribution, mélange, compression, enrobage, conditionnement...) et de contrôle qualité.

Pour chaque défaillance identifiée, nous avons ensuite déterminé les causes probables (causes liées au matériel, au procédé, aux personnes,...etc) ainsi que les effets/ conséquences éventuelles.

Pour cela, on a eu recours à deux méthodes :

- ✓ Remue-méninges ou Brainstorming.
- ✓ Diagramme causes/effet ou diagramme d'Ishikawa.

a. Brainstorming.

A chacune des étapes de fabrication et de contrôle qualité, il existe plusieurs risques potentiels.

L'objectif du brainstorming est de les recenser et d'établir la liste des causes potentielles pour chacun d'entre eux, et leurs conséquences sur la qualité du produit.

b. Diagramme d'Ishikawa.

La réalisation du diagramme d'Ishikawa, diagramme causes/effet, appelé aussi diagramme arête de poisson en raison de sa graphie qui permet de faciliter l'identification des facteurs de causes éventuels lors des procédés de fabrication (Distribution, mélange, compression et d'enrobage, etc) et lors de contrôle de qualité, en les classant dans les cinq grandes familles des «5M» : Matière, Milieu, Méthode, Matériel et Main d'œuvre.

II.4.2 Analyse des risques

Cette étape consiste à déterminer la probabilité d'un événement indésirable sur la qualité du produit, la sécurité de l'opérateur et de l'environnement, en cas de défaillance des composants, fonctions et processus. Pour une analyse des risques correcte, on doit répondre aux questions suivantes : Quelle est la probabilité que quelque chose tourne mal ? Quelles pourraient être les conséquences ? Ainsi que l'identification des paramètres suivant :

- **Probabilité [P]** : elle doit représenter la probabilité d'apparition du mode de défaillance résultant d'une cause donnée. Cette probabilité est évaluée et classée comme suit :

- Niveau 01 : faible (peu probable dans la plupart des circonstances).
- Niveau 02 : moyenne (peut se produire à un moment donné).
- Niveau 03 : élevée (se produira probablement).

- **Gravité ou Sévérité [S]** : La gravité est la mesure des conséquences possibles d'un danger. La gravité est évaluée et classée comme suit :

- Niveau 01 : faible (infraction mineure aux BPF et aucun impact sur les patients, impact négatif mineur, pas d'effets préjudiciables à long terme).
- Niveau 02 : moyenne (non-conformité significative avec les BPF ou impact sur les patients, impact modéré, des effets néfastes à court et à moyen terme).
- Niveau 03 : élevée (non-conformité très importante aux BPF ou préjudice pour les patients, impact négatif très élevé, des effets potentiellement catastrophiques à court et à long terme).

- **Probabilité de détections (déteabilité) [D]** : elle doit représenter la probabilité de ne pas détecter la cause ou le mode de défaillance avant que l'effet survienne ; c'est à dire la capacité de découvrir ou de déterminer l'existence ou la présence d'un danger. Le niveau de risque est évalué et classé comme suit :

- Niveau 01 : élevé (peu susceptible d'être détecté dans la plupart des circonstances - détection faible).
- Niveau 02 : moyen (susceptible d'être détecté à un moment donné - détection moyenne).
- Niveau 03 : faible (sera probablement détecté - détection élevée).

II.4.3 Evaluation des risques

L'évaluation des risques se fait selon une méthode qualitative. Les facteurs (Probabilité d'occurrence (O), Gravité (S) et Probabilité de détection (D)) doivent être classés comme étant faible, moyen ou élevé tels que mentionnés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 19 : Le classement de l'Occurrence, la Gravité et la Probabilité de détection.

Probabilité d'occurrence (O)	Définition	peu probable dans la plupart des circonstances (faible)	peut se produire à un moment donné (Moyenne)	se produira probablement (Élevé)
Gravité ou sévérité (S)	Définition	infraction mineure aux BPF et aucun impact sur les patients (Faible)	non-conformité significative avec les BPF ou impact sur les patients (Moyen)	non-conformité très importante aux BPF ou préjudice pour les patients (élevé)
Probabilité de détection (D)	Définition	sera probablement détecté (Élevé)	peut être détecté à un moment donné (Moyen)	peu susceptible d'être détecté dans la plupart des circonstances (Faible)

Le niveau de risque global est défini selon la combinaison de la gravité et de l'occurrence pour obtenir d'abord une classe de risque, puis la combinaison de la classe de risque et de la détectabilité pour déterminer le risque global.

• Classification des risques [C]

Le risque peut être classé par la multiplication de la probabilité [P] et la gravité [s]

Classification des risques				
		la probabilité [P]		
La sévérité [s]		Niveau 01 (Faible)	Niveau 02 (Moyen)	Niveau 03 (Elevé)
	Niveau 03 (Elevé)	Classe 02	Classe 01	Classe 01
	Niveau 02 (Moyen)	Classe 03	Classe 02	Classe 01
	Niveau 01 (Faible)	Classe 03	Classe 03	Classe 02

$[P] \times [s] = [c]$ donne un impact sur la qualité de produit comme suit :

Niveau 01	L'impact sur la qualité est élevé.
Niveau 02	L'impact sur la qualité est modéré.
Niveau 03	Aucun impact sur la qualité.

- **Niveau de risque global**

Le niveau de risque global est défini comme étant l'association de la classification de risque [C] et la détectabilité [D]; autrement dit c'est la multiplication des trois paramètres [P]*[S]*[D] qui signifie le numéro de priorité du risque RPN :

Le niveau de risque global				
Détectabilité				
La classification du risque [C]		Niveau 03 Faible	Niveau 02 Moyen	Niveau 01 Elevé
	Niveau 03 Elevé	Elevé	Elevé	Moyen
	Niveau 02 Moyen	Elevé	Moyen	Faible
	Niveau 01 Faible	Moyen	Faible	Faible

RPN élevé (9- 27)	Les mesures de maitrise des risques doivent être prises.
RPN moyen (4- 9)	Les mesures de maitrise des risques doivent être prises.
RPN faible (1- 4)	Il n' ya pas de mesure à prendre.

II.4.4 Acceptation des risques

Le niveau de risque global définit le risque comme étant acceptable, inacceptable et intolérable. Par conséquent, le risque doit être défini comme "Oui" (acceptable) ou "Non" (non acceptable) sur la base des critères définis dans le tableau ci-dessous :

Acceptation des risques	Niveau de risque global	Risque
Oui	1	Acceptable
Non	2	Inacceptable
	3	Intolérable

Les actions de contrôle du risque suivantes doivent être effectuées en fonction du risque :

Risque	Les actions de contrôle du risque.
Acceptable	Aucune action ou nouvelle mesure n'est requise
Inacceptable	Des actions ou de nouvelles mesures sont nécessaires. Le risque doit être réduit à un niveau acceptable, soit techniquement, soit par des procédures opérationnelles normalisées.
Intolérable	Des actions ou de nouvelles mesures sont nécessaires. Le risque doit être éliminé ou réduit à un niveau acceptable, soit techniquement, soit par des procédures opérationnelles normalisées.

Revue des risques

Cette étape consiste à revoir les risques après la mise en place d'un système correctif. Si ces actions ne sont pas suffisantes, le processus de réduction des risques doit être réévalué jusqu'à ce que le risque soit amené à un niveau acceptable ou encore éliminé totalement.

II.4.5 Éléments d'essai

II.5 Installation d'oncologie

N° de poste	Fonction/ Processus / Composant	Défaillance possible / Défaut / Identification des risques	Danger concevable / Dysfonctionnement / Conséquence	Analyse des risques				Evaluation des risques	Acceptation des risques	Contrôle/atténuation des risques	Phase de vérification					Post atténuation/ Acceptation des risques
				F	S	Classe du risque		Niveau de risque global	Oui/ Non		F	S	Classe du risque		Niveau de risque global	Oui/ Non
II.5.1 Capacité de l'usine / portefeuille de produits																
1	Capacité de l'usine	Les installations ne peuvent pas répondre aux besoins actuels et futurs en matière de capacité.	-L'installation ne peut pas durer longtemps, avec une faible production manufacturière.	2	3	6	2	12	Non	-La conception de l'installation se fait en tenant compte des exigences de capacité du produit envisagé.	1	2	2	1	2	Oui
2	Catégorisation des produits selon la toxicité	-La catégorisation des produits n'est pas prise en compte.	-Non-conformité aux BPF. - Questions	2	3	6	2	12	Non	-L'installation est conçue après analyse de la liste des produits oncologiques envisagés.	1	2	2	1	2	Oui

		- Infrastructures non adaptées.	réglementaires. - Problèmes de conception des installations.													
--	--	---------------------------------	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

N° de poste	Fonction/ Processus / Composant	Défaillance possible / Défaut / Identification des risques	Danger concevable / Dysfonctionnement / Conséquence	Analyse des risques				Evaluation des risques	Acceptation des risques	Contrôle/atténuation des risques	Phase de vérification					Post atténuation/ Acceptation des risques
				F	S	Classe du risque	D	Niveau de risque global	Oui/ Non		F	S	Classe du risque	D	Niveau de risque global	Oui/ Non
II.5.2 Flux de matière																
1	Réception des AC et MP (conteneurs d’HPAPI) contaminés du fournisseur/ fabricant vers l’installation d’oncologie	-Contamination croisée entre les produits généraux et oncologiques pendant la réception -contamination croisée avec d’autres MP des HPAPI dans le magasin.	- Non-conformité aux BPF - Problèmes réglementaires - Risque lié au produit - Risque pour le personnel - Risque environnementa	2	3	6	2	12	Non	- Une zone dédiée à l’élévation et à la réception du matériel est prévue pour les produits oncologiques. -Vérification de l’intégrité des conteneurs dans la zone de réception avant qu’ils n’arrivent à l’entrepôt –Exiger la disponibilité d’un kit de déversement aux endroits de réception des MP cytotoxiques. - Application de SOP validées en cas d’un déversement.	2	2	4	1	4	Oui

	/ magasin.	-Contamination de la zone / du personnel	1							-Formation du personnel et exigence de porter les EPI adéquats. -Exiger de bonnes conditions de transport aux fournisseurs.						
2		-Augmenter la charge particulière des conteneurs MP des cytotoxiques et des AC dans les zones de stockage des MP.	- Risque lié au produit - Risque pour le personnel - Risque environnemental	2	3	6	2	12	Non	Le dépoussiérage est effectué pour enlever la poussière des conteneurs MP / AC avant le transfert des matières premières / articles de conditionnement vers les zones de stockage. -Avant d'entrer dans la zone de réception, les MP/AC sont transférés manuellement des palettes externes aux palettes internes. -Des sas de transfert de matières distincts sont prévus pour le transfert de matières entre les zones de l'installation. -Application de SOP validées.	2	2	4	1	4	Oui

3	Réception de MP des cytotoxiques et des MP des produits généraux	-Confusion entre les produits oncologiques et les produits généraux pendant la réception -Contamination croisée entre les MP. -Contamination de la zone / du personnel	- Risque lié au produit - Risque pour le personnel - Risque environnemental	2	3	6	2	12	Non	-Chaque conteneur est étiqueté avec les étiquettes du fabricant ainsi que l'étiquette de réception du produit. -Attribution d'un numéro de lot interne en plus du numéro de lot du fabricant déjà existant. -Formation du personnel et exigence de porter les EPI adéquats. -Transfert immédiat des MP cytotoxiques à la zone de stockage dédiée.	1	2	2	1	2	Oui
4	Entrée MP / AC de la zone de stockage aux zones de production	-Confusion entre les MP oncologiques (Erreur/Oubli d'étiquetage) -Contamination croisée entre les produits	- Fatigue de l'opérateur. - Risque opérationnel. - Risque lié au produit. - Risque pour le	2	3	6	2	12	Non	-Le conteneur d'origine du fabricant est distribué à la production, le conteneur est identifié par l'étiquette du fabricant ainsi que par l'étiquette de réception du produit et l'étiquette de libération du CQ. -le conteneur est désinfecté dans deux sas, le sas entre l'entrepôt	1	2	2	1	2	Oui

		d'oncologie	personnel - Risque environnemental - Défaillance ergonomique.							et la zone de production, le sas entre la salle blanche de niveau D et la salle blanche de niveau C. - La distance entre les zones de stockage et les zones de production est stratégiquement maintenue au minimum. - Des zones dédiées au stockage des produits cytotoxiques (quarantaine, en cours de test, approuvés, etc.) sont prévues. - SOP de transfert et de stockage des matières						
5		- Augmenter la charge particulière dans les zones de production.	-Contamination croisée. - Contamination de la zone. -Contamination du personnel	2	3	6	2	12	Non	- Le changement de palette de la zone de stockage en palette de la zone de production est pris en compte dans la conception. - Des sas séparés sont prévus pour le transfert des matières entre les zones de production - Des mesures organisationnelles / SOPs doivent être conçues pour minimiser la confusion entre les produits.	1	2	2	1	2	Oui

6	Flux de matières entre les salles de production.	-Contamination croisée. -Contamination du personnel et de l'environnement	- Fatigue de l'opérateur. - Risque opérationnel. - Risque lié au produit. - Défaillance ergonomique.	2	3	6	2	12	Non	- Un flux de processus uniforme est pris en compte lors de la conception de l'emplacement des salles. - La distance stratégique entre les salles de traitement est maintenue au minimum. - La largeur des couloirs est conçue en fonction des mouvements des équipements. - Des zones de stockage dédiées aux produits intermédiaires sont prévues dans la conception pour éviter la contamination croisée des produits. - Des mesures organisationnelles / SOPs doivent être conçues pour minimiser la contamination croisée des produits.	1	2	2	1	2	Oui
7	Flux des échantillons des produits HPAPI pour les	- Risque de contamination croisée de produits pendant le transfert des échantillons	- Risque lié au produit - Risque pour le personnel - Risque environnemental	2	3	6	2	12	Non	- Un IPQC (In Process Quality Control) dédié est prévu pour les tests de routine en cours de fabrication dans les zones de production. - Les tests CQ de routine seront	1	2	2	1	2	Oui

	CQ	lors de CQ - Risque potentiel de contamination du personnel et de l'environnement dû au transfert mécanique des conteneurs d'échantillons de CQ depuis les zones de production principales, les salles d'échantillonnage des entrepôts, etc. jusqu'au LCQ pour les contrôles de la qualité.	1 - Fatigue de l'opérateur - Défaillance ergonomique							effectués dans le laboratoire de l'unité d'oncologie. - Des pass boxes sont stratégiquement prévus dans les salles IPQC pour le transfert des matières vers le laboratoire de contrôle. - Les échantillons CQ doivent être transférés dans des récipients fermés - Les conteneurs d'échantillons CQ doivent être dé-contaminés avant leur évacuation de l'unité d'oncologie. - Des mesures organisationnelles / SOPs doivent être conçues pour le transfert de matière vers le CQ. - Formation du personnel						
8	Flux des produits	-Contamination	- Fatigue de	2	3	6	2	12	Non	- Un magasin dédié est prévu pour le stockage des produits de	1	2	2	1	2	Oui

	finis entre les zones de production et les zones de stockage.	croisée	l'opérateur - Risque opérationnel - Risque lié au produit							quarantaine. - Des mesures organisationnelles / SOPs doivent être conçues pour minimiser la contamination croisée de produits.						
9	Expédition des produits finis	- Difficulté de transfert des matières lors de l'expédition	- Problèmes logistiques - Risque lié au produit	2	3	6	2	12	Non	- Une zone d'expédition dédiée est prévue pour les produits oncologiques. - Des mesures organisationnelles / SOPs sont conçues pour l'expédition du produit.	1	2	2	1	2	Oui
10	Flux de déchets cytotoxiques	- Manipulation inadéquate des déchets cytotoxiques de procédé / domestiques - Déchets cytotoxiques jetés sur le site	- Dangereux pour le personnel et l'environnement	2	3	6	2	12	Non	- Des procédures opérationnelles pour la manipulation, le mouvement, le stockage, le traitement et l'élimination des déchets cytotoxiques de processus/ domestiques doivent être établies. - Des voies stratégiques du flux des déchets sont prévues dans les zones de production - L'élimination des déchets de l'installation de fabrication doit être conforme aux exigences du conseil	1	2	2	1	2	Oui

										de contrôle de la pollution environnementale.						
11	Flux des déchets cytotoxique s liquides du LCQ (unités microbiolo gique et physicochi mique)	Manipulation inadéquate des déchets cytotoxiques liquides	- Dangereux pour le personnel et l'environnement	2	3	6	2	12	Non	- Les eaux usées cytotoxiques générées par les activités de nettoyage seront envoyées dans un réservoir de décontamination. - Après décontamination, l'effluent sera envoyé à la station de traitement des effluents (ETP) par un réseau de tuyauterie fermé. - L'élimination des déchets cytotoxiques liquides de l'installation de fabrication doit être conforme aux exigences du conseil de contrôle de la pollution environnementale.	1	2	2	1	2	Oui
12	Flux d'outillage de la production	-Contamination croisée -Mauvais nettoyage -Contamination du personnel et de l'environnemen	-Risque pour le personnel et l'environnement -Contamination croisée de MP cytotoxiques lors d'utilisation	2	3	6	2	12	Non	- Des procédures opérationnelles pour la manipulation, le mouvement, le nettoyage des outillages de la production doivent être établi. - Des mesures organisationnelles / SOPs doivent être conçues pour minimiser la contamination croisée de produits.	1	2	2	1	2	Oui

		t								-Des sas de transfert d'outillage distincts sont prévus pour le transfert de matières entre les zones de l'installation -Formation du personnel et exigence de porter les EPI adéquats.						
II.5.3 Flux de personnel																
1	Entrée et sortie du personnel dans le bloc d'oncologie	- Accès non autorisé (entrée / sortie) dans l'unité d'oncologie (accès des femmes aux salles de production) - Accès de personnel non formé	- Problèmes de sécurité - Risque opérationnel -Risque pour le personnel. - Risque lié au produit	2	2	4	2	8	Non	- Le système de contrôle d'accès est pris en compte dans la conception. - Des mesures organisationnelles doivent être prises pour éviter les entrées et sorties non autorisées. - Interdiction de l'accès des femmes aux salles de production. -Formation du personnel et exigence de porter les EPI adéquats.	1	2	2	1	2	Oui
2	Déplacement du personnel entre les différentes	-Non respect de la procédure d'habillement. - Interaction du	- Risque de contamination du personnel et l'environnement	2	3	6	2	12	Non	- Les procédures normalisées de changement de vêtements et d'habillement doivent être élaborées. - Afin d'éviter l'interaction du	1	2	2	1	2	Oui

	salles de production	personnel d'oncologie et de production générale -Contamination du personnel.	- Risque de contaminer le produit						personnel de l'unité oncologie et de l'unité de production générale, des vestiaires primaires séparés sont envisagés dans la conception. - Des vestiaires en cascade sont prévus pour l'entrée et la sortie du personnel de l'extérieur vers les salles de production. -Formation du personnel et exigence de porter les EPI adéquats						
--	----------------------	---	-----------------------------------	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--

N° de poste	Fonction/ Processus / Composant	Défaillance possible / Défaut / Identification des risques	Danger concevable / Dysfonctionnement / Conséquence	Analyse des risques				Evaluation des Risques	Acceptation des risques	Contrôle/atténuation des risques	Phase de vérification					Post atténuation/ Acceptation des risques
				F	S	Classe du risque	D	Niveau de risque global	Oui/ Non		F	S	Classe du risque	D	Niveau de risque global	Oui/ Non
II.5.4 Salles de fabrication																
1	Dimensions des salles de fabrication.	-Allocation de surface insuffisante pour l'équipement nécessaire à la réalisation des processus dans la salle.	Conduit à des difficultés dans le mouvement du personnel: Opération et maintenance.	2	2	4	2	8	Non	-Toutes les zones sont conçues en tenant compte du nombre / taille des équipements tels que déterminés en fonction des capacités de production et du temps de cycle de production. -Espace libre suffisant pour le personnel / le matériel, le mouvement est assuré.	1	2	2	1	2	Oui
2	Sas	-Pas de sas dans les zones critiques de	- Un flux d'air non contrôlé d'une zone	2	3	6	2	12	Non	-Des sas sont prévus entre les zones de deux classification différentes de salle blanche, entrée/ sortie de	1	2	2	1	2	Oui

		l'installation.	moins critique à une zone critique entraîne une contamination et affecte à son tour l'intégrité de la zone de production							matériel, vestiaires, etc. -Des sas sont prévus dans les salles de production de manière stratégique afin de minimiser la contamination croisée.						
3	Couloirs	-Couloirs étroits.	Entraîne des difficultés dans la circulation du personnel et du matériel.	2	2	4	2	8	Non	-Des couloirs spacieux sont prévus pour permettre la libre circulation du personnel et du matériel.	1	1	1	1	1	Oui

II.6 Zone de stockage et conditions d'entreposage

N° de poste	Fonction/ Processus / Composant	Défaillance possible / Défaut / Identification des risques	Danger concevable / Dysfonctionnement / Conséquence	Analyse des risques				Evaluation des risques	Acceptation des risques	Contrôle/atténuation des risques	Phase de vérification					Post atténuation/ Acceptation des risques
				F	S	Classe du risque	D	Niveau de risque global	Oui/ Non		Actions correctives recommandées / Justification de l'acceptation	F	S	Classe du risque		Niveau de risque global
II.6.1 Zone de stockage																
1	Zone de stockage	-Conteneurs des cytotoxiques endommagés/ altérés	-Risque pour l'opérateur - Contamination croisée des produits cytotoxiques - Risque pour l'environnement	2	3	6	2	12	Non	-Vérification de l'intégrité des conteneurs dans la zone de réception avant qu'ils n'arrivent à l'entrepôt -Exiger la disponibilité d'un kit de déversement aux endroits de réception des MP cytotoxiques. - Application de SOP validées en cas d'un déversement. -Formation du personnel et exigence de porter les EPI adéquats.	2	2	4	1	4	Oui

2		-Chute des conteneurs de MP des cytotoxiques dans la zone de stockage (encombrement excessif/ mauvais rangements des produits cytotoxiques)	-Risque pour l'opérateur - Contamination croisée des produits cytotoxiques - Risque pour l'environnement	2	3	6	2	12	Non	-Application de SOP validées pour le bon arrangement/ emplacement et déplacement de produits en stock-Exiger la disponibilité d'un kit de déversement dans la zone de stockage des MP cytotoxiques. - Application de SOP validées en cas d'un déversement. -Formation du personnel et exigence de porter les EPI adéquats	1	2	2	1	2	Oui
3	Zone de stockage	- Places de palettes insuffisantes	- Difficulté à assurer les opérations d'entreposage	2	2		2	8	Non	- La conception des places de palettes et des systèmes de rayonnage est calculée en fonction des capacités de production actuelles et futures. - La période de stockage spécifique pour MP et AC est prise en compte lors de la conception. -Mettre en place un système de gestion de l'entrepôt	1	2	2	1	2	Oui
4	Zone de stockage.	- Stockage de matières non approuvées	- Contamination croisée entre les produits	2	3	6	2	12	Non	- Des zones dédiées sont prévues pour les matières en quarantaine, en cours de test, approuvées, rejetées	1	2	2	1	2	Oui

		avec des MP / AC approuvés - Stockage de MPs / ACs rejetés avec des matières approuvées	cytotoxiques - Non-conformité aux BPF - Problèmes réglementaires							et rappelées. - Le code-barres des MP et des AC doit être envisagé pour une bonne traçabilité. - Des SOP doivent être en place pour la manipulation et le stockage des matières dans l'entrepôt. - Formation du personnel						
5	Lavage des palettes	- Mauvais nettoyage. -Contamination croisée	- Arrêt du processus de réception des matières -Risque pour le personnel -Contamination croisée des produits	3	2	6	2	12	Non	- Les palettes sont calculées en fonction des capacités de production actuelles et futures. - Une zone de lavage et de stockage des palettes est disponible - SOP de lavage des palettes	1	2	2	1	2	Oui
6	Conditions de stockage	- Conditions de stockage inappropriées	-Détérioration de MP des cytotoxiques. -Contamination croisée entre les MP des	2	3	6	2	12	Non	- Les classes de salle blanche appropriées sont fournies dans l'entrepôt. - Un système HVAC performant offrant des conditions de stockage appropriées (température, humidité,	1	2	2	1	2	Oui

			cytotoxiques.							pression) est prévu. - Des chambres froides sont prévues pour le stockage à température réfrigérée. -Vérification périodique des conditions de stockage. -Utilisation d'un système informatisé de gestion de stock. - Des procédures opératoires normalisées doivent être mises en place pour les conditions de stockage de matière dans l'entrepôt. -Formation du personnel.						
7	Zone de stockage	-Risque d'incendie ou d'explosion	-Risque pour l'opérateur - Détérioration des produits - Risque pour l'environnement	2	3	6	2	12	Non	-Dédier une zone de stockage spéciale aux produits dangereux inflammables. -Maintenance d'un bon système HVAC -Faciliter l'identification des produits dangereux inflammables avec un étiquetage spécifique et de couleurs différentes dans leur zone	1	2	2	1	2	Oui

										dédiée. -Formation du personnel -SOP validées en cas d’explosion ou d’incendie.						
8		-Déchets provenant de la zone de stockage	-Risque pour l’opérateur - Contamination croisée des produits cytotoxiques - Risque pour l'environnement	2	3	6	2	12	Non	-Séparation des déchets cytotoxiques des autres déchets + étiquetage spécifique et couleurs appropriées. - L'élimination des déchets cytotoxiques doit être conforme aux exigences du conseil de contrôle de la pollution environnementale. - Les déchets cytotoxiques seront désactivés à l'intérieur du bâtiment et transportés à l'extérieur pour être incinérés à 1200°c dans des conteneurs étiquetés. - Des procédures opérationnelles standardisées pour la manipulation, le déplacement, le stockage, le traitement et l'élimination des déchets cytotoxiques solides industriels et domestiques doivent être établies.	1	1	1	1	1	Oui

										-Exiger la disponibilité d'un kit de déversement dans la zone de stockage des MP cytotoxiques. - Application de SOP validées en cas d'un déversement. -Formation du personnel et exigence de porter les EPI adéquats						
II.6.2 Échantillonnage des matières premières et articles de conditionnement																
1	Échantillon nage des API hautement puissants	-Quantité d'échantillonna ge non représentative. - Émission de poussières - Exposition de l'opérateur -Contamination croisée d'autres matières premières. -contamination de la zone d'échantillonna	- Risque pour l'environnement / l'opérateur - Contamination du produit	3	3	9	2	18	Non	-Les méthodes d'échantillonnage doivent spécifier le nombre de contenants à échantillonner, quelle partie du contenant doit être échantillonnée ainsi que la quantité de matière à prélever dans chaque contenant. - les conditions d'échantillonnage doivent être décrites sur des procédures écrites -L'échantillonnage des matières premières cytotoxiques et puissantes est effectué dans une enceinte de sécurité, ou isolateur d'échantillonnage étanche à haute contenance, l'enceinte est équipée	2	2	4	1	4	Oui

		ge du CQ -Contamination du personnel							d'un flux d'air unidirectionnel, avec deux systèmes de filtres HEPA, en dessous de l'enceinte pour filtrer l'air des traces de poudre à l'intérieur de l'enceinte, le second système est constitué des filtres HEPA primaires au-dessus de l'enceinte pour garantir le flux d'air unidirectionnel pour protéger le produit et le préleveur. - Chambre d'échantillonnage à pression négative par rapport à la salle. - Accostage de bacs/conteneurs confinés pour l'échantillonnage de matières. - Ports pour gants et RTP pour un accès et une interaction sûrs au compartiment d'échantillonnage sans rompre le confinement. - Air entrant par filtration HEPA - Filtres HEPA avec des caractéristiques "bag-in-bag-out" pour l'air évacué.						
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

										-Formation du personnel et exigence de porter les EPI adéquats. - Douche à brouillard en cas d'urgence -Un seul produit pharmaceutique par lot peut être échantillonné dans l'enceinte de sécurité. -SOP de nettoyage validé.						
2		- Exposition du personnel de maintenance au produit pendant le remplacement du filtre. - Non respect de la procédure d’habillement.	- Risque pour le personnel	3	3	9	2	18	Non	- Filtres HEPA avec fonctions de mise en sac sûres pour la sécurité du personnel de maintenance - Appliquer les SOP d’habillement et d’EPI - Formation du personnel	2	2	4	1	2	Oui

3	Nettoyage	- Mauvais nettoyage. - La non validation de la procédure de nettoyage (rétention de HPAPI et/ou des détergents) -Contamination croisée	- Risque pour l'environnement / l'opérateur - Contamination croisée des produits - Exposition du patient.	3	3	9	2	18	Non	- Processus WIP (Wash In Place) fermé pour l'isolateur, suivi par des procédures de nettoyage secondaires. - Pot de récupération pour la collecte des déchets en vue d'un traitement ultérieur et d'une élimination. - Nettoyage manuel du RLAF (Reverse Laminar Air Flow unit) avec une SOP de nettoyage établie. - Validation du nettoyage	2	2	4	1	4	Oui
4	Contamination croisée (Contamination de la matière échantillonnée).	- Transfert par voie aérienne vers d'autres zones de l'entrepôt	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - produit non conforme. - résultat d'analyse non conforme.	3	3	9	2	18	Non	-Les contenants à partir desquels les échantillons sont prélevés doivent être soigneusement ouverts puis refermés et ils doivent être marqués afin d'indiquer qu'un échantillon a été prélevé. - l'échantillonnage doit être effectué dans une zone ou une cabine(ou une installation) séparée et fermée à l'intérieur de l'entrepôt conçue à cet effet. - Pressurisation négative de la salle	2	2	4	1	4	Oui

			- Exposition du patient.							par rapport au couloir. - SOP de nettoyage du sol, des murs et du plafond de la salle. -le nettoyage de la salle doit être documenté et enregistré.						
5		- Transfert mécanique vers d'autres zones de l'entrepôt en cas de contamination du personnel - Erreur humaine	- Risque pour l'environnement / l'opérateur(le personnel). - Contamination croisée des produits. - Exposition du patient.	3	3	9	2	18	Non	-Les manipulateurs doivent porter des vêtements de protection (EPI) adéquats. - Les zones d'échantillonnage doivent bénéficier d'un éclairage et d'une ventilation adéquate (système HVAC) - Mise à disposition d'un vestiaire dédié pour le port de blouses spécifiques au processus. - Mise à disposition d'une douche à brouillard à la sortie de la salle de traitement - Formation du personnel.	2	2	4	1	4	Oui

6	Confusion entre les échantillons	- Non-respect des procédures - Erreur humaine	- Résultat non approprié. - Contamination croisée des produits. - Exposition des patients.	2	3	6	3	18	Non	- Mise en place d'une procédure d'étiquetage des échantillons (- étiquetage au moment d'échantillonnage pour fournir des détails appropriés, y compris le numéro de lot et, le numéro du récipient d'où provient l'échantillon, la quantité prélevée et l'usage auquel il est destiné). - Formation du personnel	1	2	2	1	2	Oui
---	----------------------------------	--	--	---	---	---	---	----	-----	---	---	---	---	---	---	-----

II.7 Process Oral solide Dosages en Oncologie (Forme Sèche/oncologie)

N° de poste	Fonction/ Processus / Composant	Défaillance possible / Défaut / Identification des risques	Danger concevable / Dysfonctionnement / Conséquence	Analyse des risques				Evaluation des risques	Acceptation des risques	Contrôle/atténuation des risques	Phase de vérification					Post atténuation/ Acceptation des risques
				F	S	Classe du risque	D				Niveau de risque global	Oui/ Non	F	S	Classe du risque	
II.7.1 Distribution																
1	Pesée de la matière première hautement active	-Contamination croisée avec les différentes matières utilisées dans la formulation. -Exposition de l'opérateur. -Contamination des locaux.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination du produit.	3	3	9	2	18	Non	-Une seule matière uniquement est pesée à la fois. -Le pesage est effectué dans une salle blanche de classe C à l'intérieur d'une enceinte de sécurité ou d'un isolateur. -Les enceintes de sécurité sont équipées d'un système de circulation d'air unidirectionnel à travers des filtres HEPA et sont conçues pour protéger le produit et les opérateurs. -Les isolateurs sont conçus pour travailler sous pression négative,	2	2	4	1	4	Oui

										pour contenir les contaminants et protéger les opérateurs, l'échappement de l'isolateur est équipé d'un filtre HEPA. -Les enceintes de sécurité et les isolateurs doivent être soumis à un programme de maintenance préventive. -Après avoir pesé la matière, les petits conteneurs sont décontaminés à l'aide d'une solution d'hypochlorite de sodium et placés à l'intérieur de nouveaux conteneurs en plastique et renvoyés à l'entrepôt.						
2	Distribution des produits hautement actifs(PHA)	- Émission de poussières. - Exposition de l'opérateur. -Contamination croisée. -Contamination des locaux.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination du produit.	3	3	9	2	18	Non	-Isolateur de distribution étanche à haute contenance pour la distribution d'PHA. -Système d'arrimage de bacs/conteneurs pour la distribution de matériaux. -Ports pour gants et RTP (Real-time transport) pour un accès et une interaction sécurisés au compartiment de distribution sans rompre le confinement.	2	2	4	1	4	Oui

										-Transfert de matériel fermé grâce à une vanne papillon fendue. -Filtres HEPA avec caractéristiques de type bag-in-bag-out pour l'air évacué. -Utilisation des équipements de protection personnelle / des blouses. - Douche à brouillard en cas d'urgence. - Formation du personnel.						
3		-Exposition du personnel d'entretien au produit pendant le remplacement du filtre. - Non respect de la procédure d’habillement.	-Risque pour le personnel.	3	3	9	2	18	Non	-Filtres HEPA avec caractéristiques de sécurité "bag-in bag-out" pour la sécurité du personnel de maintenance. - Appliquer les SOP d’habillement et d’EPI -Formation du personnel.	2	2	4	1	4	Oui
4	Nettoyage	- Émission de poussières.	- Risque pour l'environnement	3	3	9	2	18	Non	-Processus WIP fermé à l'intérieur de l'isolateur, suivi de procédures	2	2	4	1	4	Oui

		- Contamination croisée. - Non respect de la procédure de nettoyage (rétention de HPAPI et/ou des détergents).	/ l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.							- de nettoyage secondaires. -Les eaux de lavage sont collectées dans un bac de récupération pour traitement ultérieur et élimination. -Le nettoyage des ustensiles sera effectué dans la salle de lavage/nettoyage. -SOP de nettoyage / Validation du nettoyage.						
5	Contamination croisée	-Transfert par voie aérienne vers d'autres zones de traitement en cas de rupture du confinement.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	on	- Mise à disposition de Sas personnel/Sas matériel. - Chambre à pression négative par rapport au couloir propre. - SOP de nettoyage du sol, des murs et du plafond de la salle.	2	2	4	1	4	Oui
6		- Transfert mécanique vers d'autres zones de production en cas de contamination personnelle. -Erreur	- Risque pour l'environnement /l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le	3	3	9	2	18	Non	-Mise à disposition d'un vestiaire dédié pour le port de blouses spécifiques au processus. -Mise à disposition d'une douche à brouillard à la sortie de la salle de traitement. -Formation du personnel.	2	2	4	1	4	Oui

		humaine.	patient.													
7		Contamination croisée lors de la distribution de différents produits API / excipients.	- Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	-La distribution de différents produits API / excipients ne doit pas être effectuée simultanément. -Des procédures de nettoyage et de dégagement de la ligne doivent être suivies pour la distribution de différents produits API/excipients. -SOP de nettoyage / Validation du nettoyage.	2	2	4	1	4	Oui
8		-Transfert mécanique vers d'autres zones de traitement en cas de pièces d'équipement de production mobiles / conteneurs mobiles / outils, etc.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	-Dans les équipements de traitement, les conteneurs et les parties mobiles des machines, il convient d'établir une procédure de nettoyage des surfaces, par exemple un pré-nettoyage à sec au moyen d'un aspirateur ou un nettoyage humide.	2	2	4	1	4	Oui
9	Confusion entre les produits.	- Non-respect des procédures. - Erreur humaine	- Contamination croisée. - Risque pour le patient.	1	2	2	3	6	Non	-Lecture électronique des codes. - Formation du personnel.	1	1	1	2	2	Oui

N° de poste	Fonction/ Processus / Composant	Défaillance possible / Défaut / Identification des risques	Danger concevable / Dysfonctionnement / Conséquence	Analyse des risques				Evaluation des risques	Acceptation des risques	Contrôle/atténuation des risques	Phase de vérification					Post atténuation/ Acceptation des risques
				F	S	Classe du risque	D				Niveau de risque global	Oui/ Non	Actions correctives recommandées / Justification de l'acceptation	F	S	Classe du risque
II.7.2 Mélange																
1	Transfert/décharge de matière	- Émission de poussières. - Déversement de produits. -Augmentation de la charge particulaire. -Contamination de l'opérateur.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Risque lié au produit.	3	3	9	2	18	Non	- Utilisation d'un mélangeur de bacs à cage pour éviter les chargements et déchargements dans les bacs. -Formation du personnel	2	2	4	1	4	Oui
2	Processus de mélange	- Déversement de produits pendant le	- Risque pour l'environnement / l'opérateur.	3	3	9	2	18	Non	- Système de mélange de bacs à cage fermée. -Un seul produit par lot peut être	2	2	4	1	4	Oui

		processus. -Contamination croisée avec d'autres produits HPAPI. -Contamination de l'opérateur. -Contamination de la salle.	- Risque lié au produit.							mélangé dans la salle de mélange. - Utilisation d'équipements de protection du personnel / blouses - Douche à brouillard en cas d'urgence. - Formation du personnel						
3	Échantillonnage des produits	- Exposition de l'opérateur / de l'environnement pendant l'échantillonnage. - Contamination de la salle.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur.	3	3	9	2	18	Non	- Système d'échantillonnage hautement confiné. - Fourniture de tests en ligne / Utilisation de PAT (par exemple, spectroscopie infrarouge NIR en ligne) - SOP d'échantillonnage / -Formation de personnel.	2	2	4	1	4	Oui
4	Nettoyage	- Émission de poussières. -Contamination croisée. -Contamination	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits.	3	3	9	2	18	Non	- Nettoyage de bacs dans une station de lavage fermée. -Conception facile des conteneurs de mélange et des ustensiles pour faciliter le nettoyage. - SOP de nettoyage / Validation du	2	2	4	1	4	Oui

		du personnel. -Mauvais nettoyage.(réten tion de HPAPI et/ou des détergents).	- Risque pour le patient.							processus. -La validation du nettoyage est effectuées pour le pire cas, toutes les parties en contact avec le produit sont échantillonnées et testées à l'aide d'une méthode de nettoyage validée. -L'isolateur est nettoyé, l'eau de rinçage de l'isolateur est évacuée par le conteneur de mélange. -Le conteneur de mélange est nettoyé sur place (CIP) en utilisant une procédure de nettoyage définie, suivie d'une stérilisation sur place (SIP) après chaque mélange. -A la fin de chaque cycle de CIP, un échantillon de rinçage est prélevé et la conductivité et le COT (carbone organique total) sont testés. -Les déchets du processus de mélange sont collectés dans des conteneurs auto-scellés dédiés aux produits cytotoxiques/puissants.						
5	Contaminat	- Transfert par voie aérienne	- Risque pour l'environnement	3	3	9	2	18	Non	- Fourniture de Sas personnel/Sas	2	2	4	1	4	Oui

	ion croisée	vers d'autres zones de traitement en cas de rupture du confinement.	/ l'opérateur - Contamination croisée des produits - Risque pour le patient							matériel. -Pressurisation négative de la pièce par rapport au couloir de nettoyage. -SOP de nettoyage du sol, des murs et du plafond de la salle.						
6		- Transfert mécanique vers d'autres zones de traitement en cas de contamination du personnel. - Erreur humaine.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	- Mise à disposition d'un vestiaire dédié pour le port de blouses spécifiques au processus. - Mise à disposition d'une douche à brouillard en cas d'urgence. - Formation du personnel.	2	2	4	1	4	Oui
7		- Transfert mécanique vers d'autres zones de traitement en cas de déplacement de pièces d'équipement de traitement / de conteneurs	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	- Les équipements de production / les conteneurs / les parties mobiles des machines doivent être nettoyés selon une procédure de nettoyage de surface telle que le pré-nettoyage à sec à l'aide d'un aspirateur / le nettoyage humide.	2	2	4	1	4	Oui

		mobiles / d'outils, etc.														
8	Confusion entre les produits.	- Non-respect des procédures. - Erreur humaine.	- Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	1	2	2	3	6	Non	- Lecture électronique des codes. - Formation du personnel.	1	1	1	2	2	Oui
II.7.3 Compression des comprimés																
1	Chargement du mélange de poudres dans la presse à comprimés.	- Émission de poussières. -Contamination des locaux. -Rupture de systèmes de confinement.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur - Contamination croisée.	3	3	9	2	18	Non	- Station d'accueil confinée pour l'alimentation en poudre avec des conteneurs IBCs. - Transfert de matière fermé du bac à la presse à comprimés par vanne papillon fendue.	2	2	4	1	4	Oui
2	Processus de compression, y compris l'équipement de traitement en ligne, par	- Émission de poussières. -Contamination des locaux.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur - Contamination croisée.	3	3	9	2	18	Non	- Système de compression des comprimés hautement confiné et étanche à la poussière - Pression négative à l'intérieur du compartiment de la compression par rapport à la pièce - Ports de gants et RTP pour un accès et une interaction sécurisés au compartiment de compression sans	2	2	4	1	4	Oui

	exemple le dépoussiéreur, la détection des métaux, etc.									rompre le confinement. - Décharge dans un dépoussiéreur et un détecteur de métaux intégrés. - Utilisation d'équipements de protection du personnel / blouses. - Douche à brouillard en cas d'urgence. - Formation du personnel.						
3	Système d'extraction des poussières.	- Émission de poussières. -Contamination des locaux.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée.	3	3	9	2	18	Non	- Système de dépoussiérage dédié à la salle des presses à comprimés. - Système d'évacuation d'air équipé de boîtiers de filtres à changement sécurisé ou de filtres à poches. - Formation du personnel.	2	2	4	1	4	Oui
4	Échantillonnage des produits	- Exposition de l'opérateur / de l'environnement pendant l'échantillonnage. -Contamination de la salle.	- Risque pour l'environnement .-Risque pour l'opérateur.	3	3	9	2	18	Non	- Système d'échantillonnage hautement confiné. - Fourniture de tests en ligne / Utilisation de PAT (par exemple, spectroscopie infrarouge NIR en ligne). - SOP d'échantillonnage. -Formation de personnel.	2	2	4	1	4	Oui

5	Décharge de matières	-Contamination par voie aérienne. - Déversement de produits. -Rupture des systèmes de confinement.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur.	3	3	9	2	18	Non	- Processus fermé - Transfert de matières de la presse à comprimés vers le bac à produits par une vanne papillon fermée.	2	2	4	1	4	Oui
6	Nettoyage des machines	- Émission de poussières. -Contamination croisée. -Contamination du personnel -Mauvais nettoyage (rétention des HPAPI et/ou des détergents).	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	- Processus WIP fermé. - SOP de nettoyage / Validation du processus.	2	2	4	1	4	Oui
7	Cross contamination	- Transfert par voie aérienne vers d'autres zones de production en cas de rupture du	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits.	3	3	9	2	18	Non	- Fourniture de Sas personnel/Sas matériel. - Pressurisation négative de la pièce par rapport au couloir. - SOP de nettoyage du sol, des	2	2	4	1	4	Oui

		confinement.	- Risque pour le patient.							murs et du plafond de la salle.						
8		- Transfert mécanique vers d'autres zones de traitement en cas de contamination du personnel. - Erreur humaine.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	- Mise à disposition d'un vestiaire dédié pour le port de blouses spécifiques au processus. - Mise à disposition d'une douche à brouillard en cas d'urgence. - Formation du personnel.	2	2	4	1	4	Oui
9		- Transfert mécanique vers d'autres zones de production en cas de déplacement de pièces d'équipement de production, de conteneurs mobiles, d'outils, etc.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	- Les équipements de production / les conteneurs / les parties mobiles des machines doivent être nettoyés selon une procédure de nettoyage de surface telle que le pré-nettoyage à sec à l'aide d'un aspirateur / le nettoyage humide.	2	2	4	1	4	Oui
10	Confusion entre les produits.	- Non-respect des procédures. - Erreur humaine.	- Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	1	2	2	3	6	Non	- Lecture électronique des codes. - Formation du personnel.	1	1	1	2	2	Oui

N° de poste	Fonction/ Processus / Composant	Défaillance possible / Défaut / Identification des risques	Danger concevable / Dysfonctionnement / Conséquence	Analyse des risques				Evaluation des risques	Acceptation des risques	Contrôle/atténuation des risques	Phase de vérification					Post atténuation/s Acceptation des risques	
				F	S	Classe du risque	D				Niveau de risque global	Oui/ Non	F	S	Classe du risque	D	Niveau de risque global
II.7.4 Enrobage des comprimés																	
1	Chargement des comprimés non enrobés.	-Émission de poussière. - Déversement de produit.	-Risque pour l'environnement / l'opérateur. -Contamination croisée.	3	3	9	2	18	Non	- Station d'accueil confinée pour l'alimentation des comprimés non enrobés avec des conteneurs IBC. -Transfert de matière fermé du bac à la coucheuse par vanne papillon fendue.	2	2	4	1	4	Oui	
2	Procédé d'enrobage	- Émission de poussière / déversement pendant le processus. -Contamination	-Risque pour l'environnement /l'opérateur.	2	3	6	2	12	Non	-Système de revêtement automatique hautement contenu. - Système d'alarme. - Utilisation d'équipements de protection du personnel / de la tenue vestimentaire.	1	2	2	1	2	Oui	

		de la salle.								- Douche brumeuse en cas d'urgence. - Formation du personnel.						
3	Échantillonnage de produits	Exposition de l'opérateur et de l'environnement pendant l'échantillonnage. -Contamination de la salle.	-Risque pour l'environnement / l'opérateur.	3	3	9	2	18	Non	-Système d'échantillonnage hautement confiné. -Fourniture de tests en ligne / Utilisation de PAT. -SOP d'échantillonnage. -Formation de personnel.	2	2	4	1	4	Oui
4	Décharge de matière.	-Contamination aérienne. - Déversement de produit.	Risque pour l'environnement / l'opérateur.	3	3	9	2	18	Non	-Transfert fermé du matériau de la coucheuse au bac à produits.	2	2	4	1	4	Oui
5	Nettoyage des machines.	-Émission de poussières. -Contamination sous forme d'entraînement du produit. - Déversement de produit. - Rétention du	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	-Processus WIP fermé. - SOP de nettoyage / Validation de nettoyage. -Formation de personnel.	2	2	4	1	4	Oui

		produit.														
6	Système de filtration de l'unité de traitement de l'air.	- Erreur de classe de filtre. - Défaillance du filtre (Intégrité des filtres/ colmatage des filtres).	-Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	2	3	6	2	12	Non	-Système d'admission d'air équipé d'une filtration HEPA. - Système d'alarme. - Entretien périodique.	1	2	2	1	2	Oui
7		-Exposition de l'environnement et de l'opérateur pendant la procédure de remplacement du filtre.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur.	3	3	9	2	18	Non	-Système d'évacuation d'air équipé de boîtiers de filtres à changement sécurisé ou de filtres à poches. -Formation du personnel.	2	2	4	1	4	Oui
8	Contamination croisée	-Transfert par voie aérienne vers d'autres zones de traitement en cas de rupture du confinement.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits.	3	3	9	2	18	Non	-Fourniture de Sas personnel/Sas matériel. -Pression négative de la salle par rapport au couloir propre. -SOP de nettoyage du sol, des murs et du plafond de la chambre.	2	2	4	1	4	Oui

9		Transfert mécanique vers d'autres zones du processus en cas de contamination personnelle. -Erreur humaine.	-Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	-Mise à disposition d'un vestiaire dédié pour porter des blouses spécifiques au processus. -Mise à disposition d'une douche à brouillard en cas d'urgence. -Formation du personnel.	2	2	4	1	4	Oui
10		Transfert mécanique vers d'autres zones de traitement en cas de pièces d'équipement de traitement mobiles / conteneurs mobiles / outils,	-Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	-Dans les équipements de traitement pour les conteneurs et les parties mobiles des machines, il convient d'établir une procédure de nettoyage des surfaces, par exemple un pré-nettoyage à sec au moyen d'un aspirateur ou un nettoyage humide.	2	2	4	1	4	Oui
11	Confusion entre les produits.	- Non-respect des procédures. - Erreur humaine.	- Contamination croisée. - Risque pour le patient.	1	2	2	3	6	Non	-Lecture électronique des codes. - Formation du personnel.	1	1	1	2	2	Oui

N° de poste	Fonction/ Processus / Composant	Défaillance possible / Défaut / Identification des risques	Danger concevable / Dysfonctionnement / Conséquence	Analyse des risques				Evaluation des risques	Acceptation des risques	Contrôle/atténuation des risques	Phase de vérification					Post atténuation/ Acceptation des risques	
				F	S	Classe des risques	D				Niveau de risque global	Oui/ Non	F	S	Classe des risques		Niveau de risque global
II.7.5 Inspection																	
1	Inspection de la machine à charger et à décharger.	- Émission de poussières. -Contamination des locaux.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée.	3	3	9	2	18	Non	- Station d'accueil conteneurisée pour l'alimentation et le déchargement avec des conteneurs IBCs et des liners continus.	2	2	4	1	4	Oui	
2	Inspection du processus.	- Émission de poussières, comprimés cassés. -Contamination des locaux.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée.	3	3	9	2	18	Non	- Inspection visuelle et triage automatique et confiné des produits très puissants. - Pression négative à l'intérieur de la machine par rapport à la salle de traitement. - Ports pour gants et RTP pour un accès et une interaction sûrs sans	2	2	4	1	4	Oui	

										rompre le confinement. - Filtration de l'air à l'entrée pour éviter un éventuel retour de l'air contaminé - Filtration de l'air à la sortie avec deux filtres, le premier filtrant l'air contaminé, tandis que le second protège le premier filtre d'éventuels dommages. - Utilisation d'équipements de protection du personnel / blouses - Douche à brouillard en cas d'urgence. - Formation du personnel.						
3	Nettoyage des machines	- Émission de poussières. -Contamination par entraînement du produit. - Rétention du produit	-Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée.	3	3	9	2	18	Non	- Réduction au minimum des pièces contaminées pendant la conception. - Nettoyage à sec avec aspiration permettant d'éliminer l'excès de poudre en surface - Nettoyage humide fermé permettant de fixer la poudre en suspension dans l'air et de la laver. - SOP de nettoyage / Validation du processus de nettoyage.	2	2	4	1	4	Oui

										- Formation du personnel.						
4	Contamination croisée	- Transfert par voie aérienne vers d'autres zones de production en cas de rupture du confinement.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	- utilisation appropriée des sas et de la cascade de pression pour confiner les contaminants aériens potentiels dans une zone spécifique. - Fourniture de Sas personnel/Sas matériel. - Pressurisation négative de la pièce par rapport au couloir de nettoyage. - SOP de nettoyage du sol, des murs et du plafond de la salle.	2	2	4	1	4	Oui
5		- Transfert mécanique vers d'autres zones de production en cas de contamination du personnel - Erreur humaine.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	- Mise à disposition d'un vestiaire dédié pour le port de blouses spécifiques au processus. - Mise à disposition d'une douche à brouillard en cas d'urgence. - Formation du personnel.	2	2	4	1	4	Oui
6		- Transfert mécanique vers d'autres zones de production	- Risque pour l'environnement / l'opérateur.	3	3	9	2	18	Non	- Les équipements de production / les conteneurs / les parties mobiles des machines doivent être nettoyés selon une procédure de nettoyage	2	2	4	1	4	Oui

		en cas de déplacement de pièces d'équipement de production, de conteneurs mobiles, d'outils, etc.	- Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.							de surface telle que le pré-nettoyage à sec à l'aide d'un aspirateur / le nettoyage humide.						
7	Confusion entre les produits	- Non-respect des procédures. - Erreur humaine.	- Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	1	2	2	3	6	Non	- Lecture électronique des codes. - Formation du personnel.	1	1	1	2	2	Oui

N° de poste	Fonction/ Processus / Composant	Défaillance possible / Défaut / Identification des risques	Danger concevable / Dysfonctionnement / Conséquence	Analyse des risques				Evaluation des risques	Acceptation des risques	Contrôle/atténuation des risques	Phase de vérification					Post atténuation/ Acceptation des risques	
				F	S	Classe du risque	D				Niveau de risque global	Oui/ Non	Actions correctives recommandées / Justification de l'acceptation	F	S		Classe du risque
II.7.6 Conditionnement primaire																	
1	Chargement de la machine à blister.	-Émission de poussières. -Contamination de la salle.	-Risque pour l'environnement / l'opérateur. -Contamination croisée.	3	3	9	2	18	Non	-Station d'accueil intégrée pour l'alimentation en comprimés / capsules avec des conteneurs IBCs. -Transfert fermé du matériau du bac à la machine d'emballage sous blister par une vanne papillon fendue.	2	2	4	1	4	Oui	
2	Processus d'emballage.	- Émission de poussières, comprimés cassés. -Contamination	-Risque pour l'environnement / l'opérateur. -Contamination croisée.	3	3	9	2	18	Non	-Blister automatique contenu des produits très puissants. -Pression négative à l'intérieur de la machine par rapport à la salle de production.	2	2	4	1	4	Oui	

		de la salle.								-Machines automatiques intégrées d'échantillonnage et d'inspection. -Ports pour gants et RTP pour un accès et une interaction sûrs sans briser le confinement. -Utilisation d'équipements de protection du personnel / blouses adéquates. Douche brumeuse en cas d'urgence. -Formation du personnel.						
3	Nettoyage des machines.	- Émission de poussières. -Contamination croisée. -Contamination du personnel. - Rétention du produit. -Mauvais nettoyage.	-Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	-Minimisation des pièces contaminées lors de la conception.- Nettoyage à sec avec aspiration permettant l'élimination de l'excès de poudre en surface. -Nettoyage humide fermé permettant de fixer la poudre en suspension dans l'air et de la laver. -SOP de nettoyage / Validation du processus de nettoyage. -Le nettoyage de la ligne de conditionnement est effectué puis vérifié par l'assurance qualité.	2	2	4	1	4	Oui

										-Formation du personnel.						
4	Contaminat ion croisée	-Transfert par voie aérienne vers d'autres zones de production en cas de rupture du confinement	-Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	-Mise à disposition de Sas personnel/Sas matériel. -salle à pression négative par rapport au couloir propre. -Un seul produit/lot peut être traité sur la même ligne e conditionnement. -SOP de nettoyage du sol, des murs et du plafond se la salle.	2	2	4	1	4	Oui
5		Transfert mécanique vers d'autres zones du processus en cas de contamination personnelle -Erreur humaine	-Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	-Mise à disposition d'un vestiaire dédié pour le port de blouses spécifiques au processus. -Mise à disposition d'une douche à brouillard en cas d'urgence. -Formation du personnel.	2	2	4	1	4	Oui

6		Transfert mécanique vers d'autres zones de traitement en cas de pièces d'équipement de production mobiles / conteneurs mobiles / outils, etc.	-Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	-Dans les équipements de production, pour les conteneurs et les parties mobiles des machines, il convient d'établir une procédure de nettoyage des surfaces, par exemple un pré-nettoyage à sec au moyen d'un aspirateur ou un nettoyage humide.	2	2	4	1	4	Oui
7	Confusion entre les produits.	-Non-respect des procédures. - Erreur humaine.	- Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	1	2	2	3	6	Non	-Lecture électronique des codes. - Formation du personnel.	1	1	1	2	2	Oui

N° de poste	Fonction/ Processus / Composant	Défaillance possible / Défaut / Identification des risques	Danger concevable / Dysfonctionnement / Conséquence	Analyse des risques				Evaluation des risques	Acceptation des risques	Contrôle/atténuation des risques	Phase de vérification					Post atténuation/ Acceptation des risques	
				F	S	Classe du risque	D	Niveau de risque global	Oui/ Non		F	S	Classe du risque		Niveau de risque global	Oui/ Non	
II.7.7 Conditionnement secondaire																	
1	Processus de cartonnage.	-Risque d'exposition de l'opérateur et de l'environnement .	-Risque pour l'environnement / l'opérateur	1	3	3	3	9	Non	-Tous les flacons reçus dans la zone de conditionnement sont scellés et ne présentent aucun risque de fuite de produit. -L'utilisation d'une encartonneuse automatique est recommandée pour éliminer le risque d'exposition de l'opérateur et de l'environnement à la rupture des flacons. -Utilisation d'équipement de protection du personnel / blouses. -Formation du personnel.	1	2	2	2	4	Oui	
2	Confusion	- Non-respect	-Contamination	1	2	2	3	6	Non	- Système électronique de suivi et	1	1	1	2	2	Oui	

	entre les produits	des procédures. - Erreur humaine.	croisée des produits. - Risque pour le patient.							de localisation. - Formation du personnel.						
--	-----------------------	---	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--

N° de poste	Fonction/ Processus / Composant	Défaillance possible / Défaut / Identification des risques	Danger concevable / Dysfonctionnement / Conséquence	Analyse des risques				Evaluation des risques	Acceptation des risques	Contrôle/atténuation des risques	Phase de vérification					Post atténuation/ Acceptation des risques
				F	S	Classe du risque	D	Niveau de risque global	Oui/ Non		F	S	Classe du risque	D	Niveau de risque global	Oui/ Non
II.7.8 Nettoyage des équipements																
1	Salle contaminée , équipements usagés, pièces de machines mobiles, transfert de conteneurs en cours de fabrication.	-Contamination d'autres zones de production, par exemple le couloir.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur - Contamination croisée du produit.	3	3	9	2	18	Non	-Les déversements dans toutes les zones de l'établissement, salle de production, de conditionnement de CQ, sont contrôlés par une procédure de décontamination clairement définie. - Procédure de nettoyage des surfaces des équipements / des conteneurs / des pièces de machines mobiles en cours de production, par exemple pré-nettoyage à sec à l'aide d'un aspirateur central ou nettoyage humide. - Formation du personnel	2	2	4	1	4	Oui

2	Lavage des équipements.	- Emission de poussières.	-Risque pour l'environnement / l'opérateur.	3	3	9	2	18	Non	- Machine automatique de lavage des bacs à haute contenance. - Une zone de lavage dédiée est envisagée pour les petites pièces d'équipement auxiliaire. - Un séchoir à tambour dédié est envisagé.	2	2	4	1	4	Oui
3		-Mauvais nettoyage (rétention des HPAPI et /ou des détergents) -Contamination du personnel.	- Contamination croisée des produits. - Risque pour le patient.	3	3	9	2	18	Non	- La procédure de nettoyage / PON doit être conçue. - La validation du nettoyage doit être établie.	2	2	4	1	4	Oui

II.8 Système HVAC (forme sèche / oncologie)

N° de poste	Fonction/ Processus / Composant	Défaillance possible / Défaut / Identification des risques	Danger concevable / Dysfonctionnement / Conséquence	Analyse des risques				Evaluation des risques	Acceptation des risques	Contrôle/atténuation des risques	Phase de vérification					Post atténuation/ Acceptation des risques
				F	S	Classe du risque	D	Niveau de risque global	Oui/ Non		F	S	Classe du risque	D	Niveau de risque global	Oui/ Non
II.8.1 Système HVAC de l'unité d'oncologie																
1	Classification des zones	- Classification inappropriée de la zone en termes d'opérations de fabrication de doses solides orales puissantes / oncologiques.	- Le non-respect de la classification de la zone / des conditions de la salle blanche a un impact direct sur la qualité du produit. - Danger pour le produit - Danger pour	2	3	6	2	12	Non	- La classification des zones / les conditions de la salle blanche sont prises en compte en fonction des opérations - 100% d'air frais est pris en compte pour la zone de lavage des équipements.	1	2	2	1	2	Oui

			l'opérateur. - Risque pour l'environnement -Non-conformité aux BPF.																																	
2	Paramètres de la salle blanche	- Conditions de salle blanche inadéquates dans les zones de fabrication (température, humidité relative, nombre de particules viables et non viables).	- Le non-respect de la classification des zones / des conditions de salle blanche a un impact direct sur la qualité du produit. -Non-conformité aux BPF.	2	3	6	2	12	NON	Conditions de stockage : - Température = 21± 2 [°C] - Humidité = 50 ± 5 [%] Nombre de particules : Grade D : <table><tr><td colspan="5">Nombre maximal de particules/m³ autorisé, égal ou supérieur à 1 000.</td></tr><tr><td colspan="2">Au repos</td><td colspan="3">En opération</td></tr><tr><td></td><td>0,5µm</td><td>5µm</td><td>0,5µm</td><td>5µm</td></tr><tr><td>D</td><td>3,520,000</td><td>29,000</td><td>Non définit</td><td>Non définit</td></tr></table>	Nombre maximal de particules/m³ autorisé, égal ou supérieur à 1 000.					Au repos		En opération				0,5µm	5µm	0,5µm	5µm	D	3,520,000	29,000	Non définit	Non définit	1	2	2	1	2	Oui
Nombre maximal de particules/m³ autorisé, égal ou supérieur à 1 000.																																				
Au repos		En opération																																		
	0,5µm	5µm	0,5µm	5µm																																
D	3,520,000	29,000	Non définit	Non définit																																

										Annexe 1 du Guide des BPF de l'UE																										
										Surveillance microbiologique des zones propres pendant l'opération :																										
										<table><tr><th rowspan="2">GRADE</th><th colspan="4">Limites recommandées pour la contamination microbienne</th></tr><tr><th>Echantillon d'air cfu/m3</th><th>Plaques de décantation(diam. 90 mm),ufc/4 heures (b)</th><th>Plaques de contact (diam. 55 mm),ufc/plaque</th><th>Empreinte du gant 5 doigts ufc/gan</th></tr><tr><td>D</td><td>200</td><td>100</td><td>50</td><td>-</td></tr></table>	GRADE	Limites recommandées pour la contamination microbienne				Echantillon d'air cfu/m3	Plaques de décantation(diam. 90 mm),ufc/4 heures (b)	Plaques de contact (diam. 55 mm),ufc/plaque	Empreinte du gant 5 doigts ufc/gan	D	200	100	50	-												
GRADE	Limites recommandées pour la contamination microbienne																																			
	Echantillon d'air cfu/m3	Plaques de décantation(diam. 90 mm),ufc/4 heures (b)	Plaques de contact (diam. 55 mm),ufc/plaque	Empreinte du gant 5 doigts ufc/gan																																
D	200	100	50	-																																
3	Zoning de la pression	-Erreur de pression différentielle entre les différentes zones de production entraînant une contamination croisée due à : - du flux d'air	-contamination du couloir et des autres salles. - Risque pour le produit. - Risque pour l'opérateur. - Risque environnementa	3	3	9	2	18	Non	- Concept de couloir propre. - Prévention de la libération de médicaments puissants à l'extérieur de l'établissement. - utilisation d'une alarme dans chaque porte. -utilisation des panneaux de contrôle de pression. -contrôle quotidien de pression	2	2	4	1	4	Oui																				

		de la salle de production au couloir propre - transfert de l'air de la salle de production à la zone technique.	l dû à la libération d'un médicament puissant à l'extérieur de l'établissement -Non-conformité aux BPF.							selon des procédures bien décrites et écrites. -vérification et inspection périodique de site. - Des sas adéquats sont prévus pour maintenir le zonage de pression entre deux classes de production.						
4	Attribution des CTA	-Erreur dans la conception de la répartition des CTA. - Mauvais fonctionnement - Blocage de filtration de l'air.	- Contamination croisée dans différentes pièces. - Risque environnemental dû à la libération de médicaments puissants à l'extérieur de l'établissement. -risque sur le personnel. -Non-	2	3	6	2	12	Non	- La répartition des CTA est effectuée en tenant compte des exigences spécifiques de chaque unité. - l'emplacement d'un système de comptage de particule dans les différentes salles. -duplication de filtration d'air par double filtre HEPA en unité extérieure et améliorer la pré-filtration. - des tests périodiques de vérification d'intégrité des filtres HEPA. -changement périodique des filtres	1	2	2	1	2	Oui

			conformité aux BPF							HEPA selon des procédures bien décrites en respectant la capacité et la durée de vie du filtre. -maintenance de l'unité de traitement d'air. -formation adéquate de personnel sur les changements des filtres. -formation de personnels sur l'utilisation correcte des EPI.						
5	Surveillance et contrôle des paramètres des salles blanches (Perte de contrôle de paramètres critiques. (débit d'air, pressurisation, température, humidité)	-Considérations de conception inappropriées pour la surveillance et le contrôle des paramètres de salle blanche .	- contamination des salles propres et des équipements. -contamination de produit. -contamination de l'environnement. -risque pour le personnel. - Absence de surveillance et	2	3	6	2	12	Non	- EMS est envisagé pour la surveillance en ligne / la génération de rapports sur les paramètres critiques des salles blanches (T, HR, pression) dans chaque salle de production. -installation de panneau de contrôle de température, de pression et de l'humidité à l'entrée et à la sortie de la salle. -contrôle quotidiens de la pression, température et l'humidité. -les procédures de contrôle des paramètres critiques de HVAC	1	2	2	1	2	Oui

			de contrôle des paramètres de la salle blanche. - Risque / perte de produit. -Non-conformité aux BPF						doivent être bien écrites -obligation d'utilisation des EPI et formation de personnel sur leur utilisation correcte. -formation de personnel sur l'importance du système HVAC et sa maintenance.						
--	--	--	---	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--

II.9 Section de contrôle qualité

N° de poste	Fonction/ Processus / Composant	Défaillance possible / Défaut / Identification des risques	Danger concevable / Dysfonctionnement / Conséquence	Analyse des risques				Evaluation des risques	Acceptation des risques	Contrôle/atténuation des risques	Phase de vérification					Post atténuation/ Acceptation des risques
				F	S	Classe du risque	D				Niveau de risque global	Oui/ Non	Actions correctives recommandées / Justification de l'acceptation	F	S	
II.9.1 Laboratoire de Contrôle Qualité																
1	Laboratoire de contrôle de la qualité	Opérations de CQ inadéquates en termes de salles de CQ, de flux d'échantillons, d'instruments/équipements requis pour le portefeuille de produits envisagé.	- Pas d'opérations de CQ. - Pas de libération du produit.	2	2	4	2	8	Non	-La conception stratégique des flux d'échantillons et de matériel de CQ en termes de SAS, de matériel et de boîtes de transfert a été prise en compte dans la conception. -Toutes les salles de CQ et les instruments/équipements requis pour le portefeuille de produits envisagé sont pris en compte dans la conception.	1	1	1	1	1	Oui
2		Espace	-Difficultés des		2	3	6	2	12	Non	-Un espace suffisant est prévu dans	1	2	2	1	2

		insuffisant dans les salles de contrôle qualité.	opérations de CQ. - Risques de mélange ou de contamination des produits.							chaque pièce, compte tenu des exigences opérationnelles, pour faciliter le fonctionnement.						
3		-Exposition de l'opérateur et de l'environnement par les produits cytotoxiques.	- Risque pour l'opérateur.	2	3	6	2	12	Non	-Tous les produits cytotoxiques seront manipulés dans des hottes spécialisées. -Formation du personnel.	1	2	2	1	2	Oui
4		Contamination du produit/de l'échantillon pendant les opérations de contrôle qualité.	- Risque lié au produit. - Risque pour le patient.	2	3	6	2	12	Non	-Des vestiaires dédiés sont prévus pour entrer dans les zones générales de CQ et les zones de tests de stérilité/microbiologie. -Les tests de stérilité et microbiologiques seront effectués dans des conditions de classe 100. -Des procédures opératoires normalisées (PON) relatives à la manipulation et aux essais des produits CQ seront établies. -Formation du personnel.	1	2	2	1	2	Oui

5	Laboratoire de contrôle de la qualité	-Equipements non calibrés/ non entretenus.	-Risque pour l'environnement / l'opérateur. -Risque pour le produit.	2	3	6	2	12	Non	-Les équipements, les instruments et autres dispositifs doivent être adaptés, qualifiés, calibrés et entretenus. -Selon le cas, les performances des équipements doivent être vérifiées à intervalles réguliers, conformément à un plan établi par le laboratoire. -Des procédures particulières doivent être fixées pour chaque type d'équipement, en tenant compte du type d'appareil, de la fréquence d'utilisation et des recommandations du fournisseur. -Le laboratoire doit disposer du matériel d'analyse, des instruments ou autres dispositifs nécessaires à la bonne réalisation des analyses et/ou des étalonnages, des validations et des vérifications.	1	2	2	1	2	Oui
6	Laboratoire de contrôle de la qualité	Gestion de déchets inadéquate	-Contamination de l'environnement - contamination	2	3	6	2	12	Non	-séparer les déchets cytotoxiques des autres déchets. -séparer les déchets cytotoxiques solides et liquides.	1	2	2	1	2	Oui

			du personnel - risque de contamination croisée produit/équipement						- séparer les déchets solides des déchets biologiques. - séparer les déchets dans des contenants spécifiques selon le code de couleur -identification des déchets cytotoxique avec étiquetage et couleur appropriée -collecter et conditionner les déchets dans les doubles sacs n polyéthylène. - les déchets liquides (HPLC) doivent être collectés dans des conteneurs fermés correctement/ placer dans des sacs en polyéthylène et bien étiqueter. - les déchets liquides issus des solutions formés doivent être versés dans levier connecté à l'unité de traitement des effluents. -assurer de la disponibilité d'un kit de déversement. -un protocole complet de gestion de déchets en laboratoire control						
--	--	--	---	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--

										qualité doit être décrit et écrit sous forme d'un SOP - Les déchets devraient être manipulés avec soin par une équipe formé et autorisé a ce fait.						
7	Laboratoire de contrôle de la qualité	Déversement des produits de laboratoire contrôle qualité	-contamination de personnel -contamination de la pièce et les équipements.	2	3	6	1	6	Non	-assurer de la disponibilité d'un kit de déversement dans le laboratoire contrôle qualité. - évacuation de toutes les personnes qui ne sont pas engagé dans le nettoyage. -le protocole en cas de déversement doit être décrit et écrit sous forme d'un SOP - formation complète sur application de protocole en cas d'un déversement. -le manipulateur doit porter les EPI appropriés à la tâche. -formation de personnel sur l'utilisation correcte des EPIs -le laboratoire contrôle qualité doit bénéficier d'un éclairage et d'une						

									ventilation adéquate (système HVAC) et doivent être aménagées de manière à satisfaire aux exigences de sécurité ainsi qu'à toutes les exigences particulières découlant des caractéristiques des produits HPAPIs -formation de personnels sur les précautions et les exigences de sécurité nécessaires pour l'opérateur et l'environnement -le nettoyage de déversement doit être réalisé par le personnel formé -tout les déchets de déversement doit être traiter comme déchets cytotoxiques						
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

N° de poste	Fonction/ Processus / Composant	Défaillance possible / Défaut / Identification des risques	Danger concevable / Dysfonctionnement / Conséquence	Analyse des risques				Evaluation des risques	Acceptation des risques	Contrôle/atténuation des risques	Phase de vérification					Post atténuation/ Acceptation des risques
				F	S	Classe du risque	D	Niveau de risque global	Oui/ Non		F	S	Classe du risque	D	Niveau de risque global	Oui/ Non
II.9.2 HVAC-Laboratoire de Contrôle Qualité																
1	Classification des zones	-Classification de la zone appropriée en termes de contrôle de la qualité.	- Le non-respect de la classification des zones / des conditions de la salle blanche a un impact direct sur la qualité du produit. - Risque lié au produit. - Risque pour	2	3	6	2	12	Non	-La classification de la zone et les conditions de la salle blanche sont considérées comme conformes aux opérations spécifiques de contrôle de qualité pour les opérations aseptiques et OSD.	1	2	2	1	2	Oui

			l'opérateur. - Risque pour l'environnement -Non-conformité aux BPF.																																																																									
2	Paramètres de la salle blanche.	-Conditions de salle blanche appropriées dans les zones de contrôle de la qualité (température, humidité relative, nombre de particules viables et non viables).	-Le non-respect de la classification des zones/des conditions de la salle blanche a un impact direct sur la qualité du produit. -Non-conformité aux BPF.	2	3	6	2	12	Non	Stockage conditions: <table><tr><th>Zone</th><th colspan="2">Température</th><th colspan="2">Humidité</th></tr><tr><th>A</th><th>°C</th><th>Tol. ±</th><th>[%]</th><th>Tol. ±</th></tr><tr><td>B</td><td>20</td><td>2</td><td>40 - 55</td><td>-</td></tr><tr><td>C</td><td>21</td><td>2</td><td>40 - 55</td><td>-</td></tr><tr><td>D</td><td>21</td><td>2</td><td>40 - 55</td><td>-</td></tr><tr><td>F</td><td>21</td><td>4</td><td>60</td><td></td></tr></table> Nombre de particules Maximum permitted number of particles/m³ equal to or above <table><tr><th colspan="2">Repos</th><th colspan="3">Operation</th></tr><tr><th colspan="2">0,5u</th><th>5u</th><th>0,5</th><th>5</th></tr><tr><td>A</td><td>3520</td><td>20</td><td>3520</td><td>20</td></tr><tr><td>B</td><td>3520</td><td>29</td><td>352000</td><td>2900</td></tr><tr><td>C</td><td>352000</td><td>2900</td><td>3520000</td><td>29000</td></tr><tr><td>D</td><td>3,</td><td></td><td>Non</td><td>Non</td></tr></table>	Zone	Température		Humidité		A	°C	Tol. ±	[%]	Tol. ±	B	20	2	40 - 55	-	C	21	2	40 - 55	-	D	21	2	40 - 55	-	F	21	4	60		Repos		Operation			0,5u		5u	0,5	5	A	3520	20	3520	20	B	3520	29	352000	2900	C	352000	2900	3520000	29000	D	3,		Non	Non	1	2	2	1	2	Oui
Zone	Température		Humidité																																																																									
A	°C	Tol. ±	[%]	Tol. ±																																																																								
B	20	2	40 - 55	-																																																																								
C	21	2	40 - 55	-																																																																								
D	21	2	40 - 55	-																																																																								
F	21	4	60																																																																									
Repos		Operation																																																																										
0,5u		5u	0,5	5																																																																								
A	3520	20	3520	20																																																																								
B	3520	29	352000	2900																																																																								
C	352000	2900	3520000	29000																																																																								
D	3,		Non	Non																																																																								

[illegible]

	d'air)	des CTA. -Erreur de fonctionnement .	pièces. - Risque environnemental dû à la libération de médicaments puissants à l'extérieur de l'établissement. - Non-respect des BPF.							d'unité.						
5	Surveillance et contrôle des paramètres de la salle blanche	-Considérations de conception inappropriées pour la surveillance et le contrôle des paramètres des salles blanches.	-Absence de surveillance et de contrôle des paramètres de la salle blanche. -Risque / perte de produit. -Non-conformité aux BPF.	2	3	6	2	12	Non	-Le système de gestion de l'environnement est envisagé pour la surveillance en ligne et la génération de rapports sur les paramètres critiques des salles blanches (T, HR, pression) dans chaque salle de production. -Un système de gestion de l'environnement est envisagé pour le contrôle et la piste d'audit des paramètres critiques de la salle blanche (T, HR, pression) dans chaque salle de production.	1	2	2	1	2	Oui

La conclusion générale

Conclusion générale

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales et internationales très strictes dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits.

La qualité dans l'industrie pharmaceutique est une exigence des référentiels normatifs et réglementaires auxquels obéit la profession. Pour y répondre, un système qualité pharmaceutique doit assurer la conformité sur un site de production. En effet, la conception, l'entretien des locaux, la formation, l'habilitation du personnel, les spécifications et le contrôle des matières ainsi que la qualification des équipements et la validation des procédés de fabrication et des méthodes d'analyse constituent les principaux aspects qu'un système qualité efficace doit maintenir au niveau requis.

Au sein des industries pharmaceutiques, la fabrication des médicaments est sujette à de multiples risques nécessitant l'intégration d'un système de gestion de risques robuste et rigoureux pour assurer la conformité des produits médicamenteux durant toute leur durée de vie du moment de leur production jusqu'à leur commercialisation. La fabrication est une étape critique car elle peut être exposée à des dangers pouvant altérer directement la qualité des médicaments. Manager les risques devient essentiel pour la pérennité de l'entreprise dont le recours à des outils de gestion de risques tels que définis dans l'ICH Q9 permet de les maîtriser et aide à mettre en place des actions correctives afin d'assurer la qualité des produits fabriqués.

La fabrication des médicaments et surtout des produits hautement actifs obéit à des précautions particulières car se sont des produits néfastes à faible dose et présentent un danger sur la sécurité du personnel. Ces derniers doivent avoir une formation adéquate sur leur manipulation ainsi que l'utilisation des différents moyens de protection individuelle et collective pour se protéger.

A travers ce travail, nous avons pu illustrer la méthodologie suivie pour analyser les risques du processus de fabrication des médicaments hautement actifs dans l'industrie

HIKMA PHARMACEUTIQUE qui optent pour la méthode AMDEC. Cette méthode nous a permis tout d'abord, grâce à une analyse fonctionnelle du processus étudié, d'identifier les modes de défaillances détectés en définissant les causes à l'origine de leur apparition et les conséquences qu'ils engendrent sur la qualité du produit, la sécurité des patients et même le statut de l'entreprise.

Grâce à des grilles de cotation de la sévérité, la fréquence et la détectabilité, la criticité est estimée pour chaque mode de défaillance. Celle-ci servira de moyen utile pour pouvoir classer tous les risques et donc prioriser les plans d'actions correctives ou préventives.

Une fois ces actions mises en place, une réévaluation de la criticité semble être nécessaire pour juger l'efficacité de l'intervention. La communication des données et des résultats à chaque étape de l'étude entre les membres de l'équipe multidisciplinaire chargée de ce travail assure la traçabilité ainsi que la rapidité de prise de décisions.

L'analyse des risques par la méthode AMDEC comme illustrée dans notre étude montre bien sa simplicité et son efficacité. Elle peut être envisagée dans tout site industriel sans avoir à recourir à un expert en management des risques qualité. Des résultats de l'analyse quantitative faite, nous constatons la maîtrise de toutes les défaillances détectées répondant 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. C'est une méthode qui nécessite une charge de travail importante. Cependant, elle procure un gain de temps et d'argent à long terme pour l'entreprise.

Toutes fois, une première objection peut être soulevée lors de la réalisation de notre travail quant au manque d'information sur ce sujet qui est en effet complexe, vaste, très riche et aborde deux thématiques ; qui sont la gestion du risque qualité et les produits pharmaceutiques hautement actifs entre autres les cytotoxiques. Pour cela la nécessité d'avoir reçu une formation complète au préalable, englobant d'un côté le concept de la gestion des risques en industrie pharmaceutique, les outils et les méthodes de la qualité selon les exigences réglementaires internationales, et de l'autre, elle doit inclure un aperçu sur les procédures imminentes à respecter lors de la manipulation des produits hautement actifs dangereux en milieu de travail, y compris les propriétés CMTR, utilisation appropriée des EPI, équipements et dispositifs, la gestion des déversements et des déchets contaminés, les procédures de nettoyage et de décontamination etc. Une connaissance des notions de base sur

un thème précis permet gagner plus de temps concernant l'étude bibliographique et passer ainsi rapidement à l'application de l'étude expérimentale sur le terrain.

D'autre part, la méthode d'analyse des risques AMDEC nécessite la création d'une équipe multidisciplinaire, chose qui n'est pas évidente à concrétiser de part le temps et la disponibilité des participants par rapport à leurs tâches et responsabilités.

Enfin, notre étude expérimentale s'est étendue sur toute l'unité d'oncologie, allant de la conception de l'installation, des zones de stockage et conditions d'entreposage, du process de la production avec toutes ses étapes jusqu'au laboratoire de contrôle qualité. Or, nous estimons que c'était très large comme étude et qu'il nous faudrait une durée plus longue, d'autant plus que nous avons nos stages pratiques d'internat en parallèle.

Le travail que nous avons réalisé pourrait être complété et poursuivi sous différents aspects. Il serait pertinent d'aborder pour l'étude pratique qu'une seule section ou deux de l'unité de fabrication des médicaments à base de matières hautement actives, afin de mieux cerner les éventuels risques et défaillances, leurs causes, leurs conséquences, et les actions correctives et préventives à mettre en place.

Il serait par ailleurs, intéressant de ne pas généraliser ce thème sur tous les produits hautement actifs comme nous l'avons fait mais plutôt d'opter pour un cas particulier d'HPAPI. C'est-à-dire que cette étude peut être réalisée sur le produit « pire des cas » du laboratoire comme titre d'exemple. Cela permettrait à l'étude d'avoir un impact plus palpable.

Les suites de notre travail de recherche pourraient également se pencher sur une classe de risques, par exemple la contamination croisée, et procéder à l'identification et l'évaluation de toutes les défaillances possibles concernant celle-ci dans tout le laboratoire, section par section.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Ouvrage

[01] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé: *Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain*. Publiée en mai /2004.

[02] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé : *Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication*. Publiée le 6 mai 2019.

[03] CHEBREAU François. Régis .*Maîtrise des risques industriels et culture de sécurité : le cas de la chimie pharmaceutique*. Paris : 2008. Publiée le 11 décembre 2008.

[04] ISO 8402 ; Management de la qualité et assurance de la qualité –Vocabulaire normatif : Edition : 02. Publiée le 03/1994.

[05] GOGUE Jean- Marie : *Manuel de contrôle qualité*. Publiée en 2012, dernière mise à jour : avril 2013.

[06] Guide Des Bonnes Pratiques De Fabrication: *Décision du Directeur général de l'ANSM* du 29 décembre 2015, *modifiée par les décisions* des 30 décembre 2016 et 6 mai 2019.

[07] DESIRANT Julien. *Déploiement d'une nouvelle méthodologie « In Process Control » sur des lignes de répartition et conditionnement, Sciences pharmaceutiques*. Publiée en 2017.

[08] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé ANAES : *Principes méthodologiques pour la gestion des risques en établissement de Santé*. Publiée en Janvier 2003, p 110.

[09] La Norme NF EN 50126 : *applications ferroviaires, spécification et démonstration de la fiabilité de la disponibilité, de la maintenance et de la sécurité*. Publiée en janvier 2000.

[10] La Norme ISO 45001 : *Systèmes de management de la santé et de la sécurité au travail — Exigences et lignes directrices pour leur utilisation*. Publiée en 2018.

[11] Direction Européenne de la Qualité du Médicament& Soins de Santé EDQM, Publiée en 2019.

[12] Guide OMS Des Normes Relatives Aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), Partie 1 : *WHO/VSQ/97.01, Modes opératoires normalisés et formules originales de fabrication*. Original : ANGLAIS ((Version anglaise imprimée en mai 2001).

[13] FLAUS Jean-Marie : *Analyse des risques des systèmes de production industriels et de services*. Edition : Lavoisier, Publiée en 2013.

[14] INRS, Institut National De Recherche et de Sécurité pour la prévention des maladies professionnelles et des accidents de travail : *vocabulaire de base de la démarche de prévention* Publiée en septembre 2017.

[15] Quality assurance of pharmaceuticals, a compendium of guidelines and related materials: *Good manufacturing practices and inspection*, 2nd updated edition, Volume 2.

[16] Le Hir, Alain. CHAUMEIL, Jean-Claude, BROSSARD, D.JANOT, MASSON. ISSY-LES MOULINEAUX : *Abrèges de pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. 9e éd. pp. (1-6 ; 10 ; 36 ; 82 ; 107-108 ; 227-262), *Pharmacopée européenne* .10e éd, 7 janvier 2009.

[17] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, *Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, PARTIE III DOCUMENTS relatifs aux bonnes pratiques de fabrication, Gestion du risque qualité (ICH Q9)*, République française, 6 mai 2019.

[18] ISO 31000 : *Management du risque — Principes et lignes directrices*. Edition : 01. Publiée le 11/2009.

[19] LAURENT André : *Sécurité des Procédés Chimiques* .Edition :02.Publiée le 08/2011.

[20] BARTHÉLEMY Bernard et COURRÈGES Philippe, *GESTION DES RISQUES Méthode d'optimisation globale*, « deuxième édition augmenté », Paris, Éditions d'Organisation 1. Publiée en mars 2004.

[21] B.DEBRAY *et all*, *RAPPORT D'ETUDE : sigma 7 Méthodes d'analyse des risques générées par une installation industrielle*, N° INERIS – DRA - P46055-CL47569 –, Publiée le 24 décembre 2006.

[22] RIDOUX Michel (Consultant APPAVE) *AMDEC-Moyen, Division Qualité - Organisation – Maintenance*.

[23] LANDY Gérard, *AMDEC – Guide pratique*, Édition : Afnor, 2011.

[24] *L'AMDEC*, Sous la direction du prof. Joseph Kélada, École des Hautes Études Commerciales, Centre d'études en qualité – 1994.

[25] HOHMANN Christian, *TECHNIQUESDEPRODUCTIVITÉ comment gagner des points de performances*, pour les managers et les encadrant, Paris, Édition d'organisation, 2009.

[26] Agence Nationale d'accréditation et d'Evaluation en Santé, *Méthodes et Outils des démarches qualité pour les établissements de santé*, Paris, Édition : ANAES, 2000.

[27] Ministère de l'agriculture et de la pêche, Traitements phytosanitaires et protection des yeux, du corps, des mains et des pieds, Comment choisir, utiliser, entretenir et éliminer les équipements de protection individuelle ?, octobre 2006.

[28] NIVEAU Maurice, *Histoire des faits économiques contemporains*, Coll. Thémis, PUF, 1976, pages 85-86.

[29] CONNOR TH *et al.*, NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, No 161, septembre 2016.

[30] YVONNE Bouwman -Boer *et al.*, *Practical Pharmaceutics -An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products* – publisher: Springer, 2015.

[31] World Health Organization, Annex 3, *good manufacturing practices for pharmaceutical products containing hazardous substances*, No. 957, 2010.

[32] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, *Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, Lignes Directrices.1. Fabrication des médicaments stériles*, République française, 6 mai 2019.

[33] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, *Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, Lignes Directrices.3. Fabrication des médicaments radiopharmaceutiques et Lignes Directrices.8. Echantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement*, République française, 6 mai 2019.

[34] Organisation Mondiale de la Santé, *WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products containing hazardous substances*, Annexe 3 (Série de Rapports Techniques de l'OMS, n° 957), 2010.

[35] Institut National de Santé Publique, *Evaluation du Système National d'Information Sanitaire*, République Algérienne Démocratique et Populaire, 2011.

[36] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, *Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, Chapitre 2 : Personnel et Chapitre 4 : Documentation*, République française, 6 mai 2019.

[37] Organisation Mondiale de la Santé, *La gestion des déchets dangereux*, Bureau régional de l'Europe, Copenhague, (Série européenne, N° 14), 1984.

[38] Dr.SANKARAN Bhoopathy et Dr.FUNG Vivian, *Cytotoxic drugs and related waste – Risk Management*, SafeWork NSW, 92–100 Donnison Street, Gosford, NSW 2250, (Catalogue N° SW08559), juillet 2017.

[39] Organisation Mondiale de la Santé, Programme des Nations Unies pour l'Environnement / SCB, *Plan National de Gestion de Déchets de Soins Médicaux-Manuel Guide, Principes fondamentaux de la gestion des déchets de soins médicaux*, pp. 8-27.

[40] Comité International de la Croix-Rouge (CICR), *Manuel de gestion des déchets Médicaux*, Genève, Suisse, mai 2011.

[41] STONE Vivien, Organisation Mondiale de la Santé, *La gestion sécurisée des déchets médicaux (Déchets d'activités de soins) résumé*, 2017.

[42] La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux, *Guide de gestion des déchets du réseau de la santé et des services sociaux*, Gouvernement du Québec, 2017.

[43] Agence Nationale des Déchets, *Gestion des déchets d'activités de soins – Guide National*, République Algérienne Démocratique et Populaire, Edition 2019.

[44] National Institute for Occupational Safety and Health Alert, *Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings*, Columbia Parkway, Cincinnati, septembre 2004.

[45] WorkSafeBC, *Best Practices for the Safe Handling of Hazardous Drugs*, Colombie-Britannique, 2015.

[46] La pharmacopée américaine, *USP General Chapter <800> Hazardous Drugs – Handling in Healthcare Setting*, États-Unis, deuxième supplément, 2017.

2. Articles

[47] *Highly Potent Product Manufacturing* at Alkermes Contract Pharma Services, Ireland, 2014.

[48] ALLAN Ader W., JOHN P. Farris, ROBERT H. KU., “History, implementation and evolution of the pharmaceutical hazard categorization and control system”, in: *Chimica Oggi - Chemistry Today*, Vol 24 n° 2, mars/avril 2006.

[49] ALLAN Ader W., JOHN P. Farris, ROBERT H. KU., “Occupational health categorization and compound handling practice system-root, application and future” in: *Chemical Health & Safety*, juillet/août 2005.

[50] Susan WOLLOWITZ, “Managing High-Potency Active Pharmaceutical Ingredients —A Drug Sponsor’s Guide”, in *DRUG DEVELOPMENT RESEARCH*, Vol 71 n°7, 2010.

[51] BRUCE D. NAUMANN, “CONTROL BANDING IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY”, 2008.

[52] PRISHANTHINI.M et VINOBA.M, « Efficacy of some selected botanical extracts against the Cotton mealybug *Phenacoccus solenopsis* (Tinsley) (Hemiptera: Pseudococcidae) », in : *International Journal of Scientific and Research Publications*, Volume 4, Issue 3, 1 ISSN 2250-3153, mars 2014, pp. 1-4.

[53] JASEEM Muhammed, KUMAR Pramod et JOHN Remya Mariam, « An overview of waste management in pharmaceutical industry », in : *The Pharma Innovation Journal*, 6(3), 2017, pp. 158-161.

3. Sites web

[54] Hazard Analysis Critical Control Point, méthode et principes de gestion de la sécurité sanitaire des aliments Disponible au : URL : <http://www.haccp-guide.fr/> , consulté le 15 Avril 2021 à 13h.

[55] Agence de la transition écologique, *Glossaire*, disponible à l'adresse URL : <https://www.ademe.fr/glossaire/d> consultée le 20/03/2021 à 16h15.

[56] Azurtex, réglementation générale et norme CE, disponible à l'adresse URL : <https://www.azurtex.com/media/ss/NORMES.pdf>, consulté le 01/09/2021 à 16h45.

[57] Ecole du management des risques et de la performance, *La gestion des risques : une démarche cruciale pour les entreprises*, disponible à l'adresse URL : <https://www.ieqt.org/la-gestion-des-risques-une-demarche-cruciale-pour-les-entreprises>, consultée le 18/03/2021 à 18h30.

[58] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), disponible à l'adresse URL : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopée/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopée/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopée/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopée/(offset)/0), consultée le 15/02/2021 à 15h01.

[59] Federation of European Risk Management Associations (ferma) (2003), *Cadre de référence de la gestion des risques*, disponible à l'adresse URL : <https://www.ferma.eu/app/uploads/2011/11/a-risk-management-standard-french-version.pdf>, consultée le 18/03/2021 à 18h30.

[60] Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), disponible à l'adresse URL : <https://picscheme.org/en/about> , consultée le 09/05/2021 à 18h30.

[61] Parenteral Drug Association (PDA), disponible à l'adresse URL : <https://www.pda.org/about-pda> , consultée le 09/05/2021 à 18h43.

[62] International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), disponible à l'adresse URL : <https://ispe.org/about> , consultée le 14/05/2021 à 15h40.

[63] HIBBERT D, Brynn. (2007), *Quality assurance for the analytical chemistry laboratory*, NEW YORK, Oxford University Press, p.321, [e-book], disponible à l'adresse URL: <https://books.google.dz/books?id=acjedCk-WUEC&pg=PR4&lpg=PR4&dq=HIBBERT+D.Brynn,+2007.+Quality+assurance+for+the+analytical+chemistry+laboratory.+NEW+YORK.+Oxford+University+Press&source=bl&ots=EUGykEmagu&sig=ACfU3U0Vi365sZiXfKTviBcTAGMd1pM8Vg&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwiJ4vvW3bTqAhUK1BoKHV-GC7IQ6AEwAXoECAoQAQ#v>, consultée le 19/03/2021 à 14h.

[64] J. Cicero, *AMDEC: mode d'emploi*, disponible à l'adresse URL: <https://qualiblog.fr/outils-et-methodes/amdec-mode-demploi/>, consultée le 16/05/2021 à 16h27.

[65] Journal du net (JDN), *Brainstorming : définition, méthode, techniques*, disponible à l'adresse URL: <https://www.journaldunet.fr/management/guide-du-management/1145930-brainstorming-definition-methode-exemple>, consultée le 17/05/2021 à 13h10.

[66] Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), disponible à l'adresse URL: <http://www.anpp.dz/historique.html>, consultée le 19/05/2021/ à 13h.

[67] DEKRA, *LA PRATIQUE DES ANALYSES DE RISQUES : LA MÉTHODE HAZOP*, disponible à l'adresse URL : <https://www.dekra-process-safety.fr/media/images/pages-service-dekra-process-safety/expertise-et-conseil-dekra-process-safety/analyse-de-risques/hazop/dekra-process-safety-datasheet-la-pratique-des-analyses-de-risques-methode-hazop.pdf>, consultée le 19/05/2021.

[68] WikiMemoires, *les outils et les démarches applicables à la qualité*, disponible à l'adresse URL : <https://wikimemoires.net/2013/04/les-outils-et-les-demarches-applicables-a-la-qualite/>, consultée le 17/05/2021 à 19h20.

[69] Aquaportail, *Cytotoxique : définition, explications*, disponible à l'adresse URL: <https://www.aquaportail.com/definition-9053-cytotoxique.html>, consultée le 25/08 à 18h30.

[70] Médecine Sorbonne Université, *Partie I - Cancérologie générale Chapitre 6 - Principes de la chimiothérapie anti-tumorale*, disponible à l'adresse URL: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.6.6.html>, consultée le 24/05/2021 à 15h00.

[71] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *about The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)*, disponible à l'adresse URL: <https://www.cdc.gov/niosh/about/default.html>, consultée le 19/05/2021 à 16h10.

[72] Nano.gov National Nanotechnology Initiative, *National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)*, disponible à l'adresse URL: <https://www.nano.gov/NIOSH>, consultée le 19/05/2021 à 20h.

[73] *United States Pharmacopeia, à propos de la pharmacopée Américaine (USP)*, disponible à l'adresse URL: <https://fr.linkedin.com/company/uspharmacopeia>, consultée le 19/5/2021 à 20h30.

[74] *United States Pharmacopeia (USP), Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings*, disponible à l'adresse URL: <https://www.usp.org/compounding/general-chapter-hazardous-drugs-handling-healthcare>, consultée le 19/5/2021 à 20h30.

[75] European Medicines Agency, EMA. (2020). Consulté en ligne le 19/03/2021 à 15h sur : <https://www.ema.europa.eu/en>

[76] Safebridge - Transports maritimes - LinkedIn, consulté en ligne le 19/05/2021 à 20h15, sur : <https://mu.linkedin.com/company/safebridge-consultants>

[77] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, ANSM (2017). Consulté en ligne le 20 /03/ 2021 a 21h sur : <https://ansm.sante.fr>

[78] Certification AFNOR. Certification AFAQ, ISO 9001 – Qualité : *Industrie, santé et médico-sociale*. Consulté en ligne le 19/03/2021 a 13h30 sur : <https://certification.afnor.org/qualite/certification-afaq-iso-9001>

[79] Who we are | European Medicines Agency. Consulté en ligne le 15/03/2021 à 18.40 sur : <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are>

[80] Welcome to CEN – European Committee for Standardization (2020). Consulté le 18/03/2021 a 19h sur : <https://www.cen.eu/Pages/default.aspx>

[81] Conseil International d’Harmonisation des exigences technique pour l’enregistrement des médicaments à usage humain (ICH). Consulté en ligne le 18/03/2021 a 18h sur : <https://www.ich.org>

[82] Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations. Consulté en ligne le 27/08/2021 à 15 :05 sur :

<https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>

[83] Food and Drug Administration, FDA. (2020). Consulté en ligne le 20/03/2021 a 16h sur : <https://www.fda.gov>

[84] IANOR, Institut Algérien de Normalisation. Consulté le 23/03/2021 a 21h sur : <http://www.ianor.dz>

[85] What We Do | FDA - US Food and Drug Administration. Consulté en ligne le 15/06/2021 à 19.26 sur : <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>

[86] À propos de l’ISO : Organisation Internationale de Normalisation. Consulté en ligne le 26/03/2021 a 14h20 sur : <https://www.iso.org/fr/about-us.html>

[87] À propos de L’OMS : Organisation Mondiale de la Santé (2006). Consulté en ligne le 20/03/2021 a 17h20 sur : <https://www.who.int>

[88] Organisation Mondiale de la Santé, OMS. (2014) : *Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutique-grands principes*. Consulté en ligne le 18/03/2021 a 20h10 sur : https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/FR-TRS986annex2.pdf

[89] OMS, Organisation Mondiale de la Santé (2009) : *Système de Gestion de la qualité au Laboratoire – Manuel*. Consulté en ligne le 19/03/2020 a 18h sur : https://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/handbook_fr.pdf

[90] Que doit contenir ma fiche de données de sécurité ou FDS Consulté en ligne le 19/5/2021 à 20h45 sur <https://www.biensdeconso.com/2017/07/19/que-doit-contenir-ma-fiche-de-securite>

[91] Pharmaceutical guidlines, *working of HVAC System and its functions*, disponible à l'adresse URL: <https://www.pharmaguideline.com/2017/09/working-of-hvac-system-and-its-functions.html> , Consultée le 03/06/2021.

[92] Université de technologie de compiègne (UTC), *Classe d'empoussièrement*, disponible à l'adresse URL: http://www.utc.fr/master-qualite/public/publications/qualite_et_biomedical/UTC/dess_tbh/99-00/Stages/Taupiac/Empouss.pdf , consultée le 04/06/2021.

[93] Officiel prévention, *Les équipements de protection individuelle (EPI)*, <https://www.officiel-prevention.com/dossier/formation/port-des-epi/les-equipements-de-protection-individuelle-epi> , consulté le 01/09/2021 à 16:30

[94] STERICOX, *Static and dynamic pass through boxes for cleanroom, Pass Box (Pass Through Box)*, disponible à l'adresse URL: <https://www.stericox.com/cleanroom-equipment/pass-box.html>, consultée le 17/06/2021 à 10h.

[95] Université de technologie de compiègne (UTC), *LA VALIDATION DES PROCÉDÉS DE NETTOYAGE : DU CONTRÔLE A LA MAÎTRISE*, disponible à l'adresse URL : https://www.utc.fr/master-qualite/public/publications/qualite_et_management/MQ_M2/2015-2016/MIM_stages/GARREAU_Helene/index.html , consultée le 16/06/2021.

[96] ESCO PHARMA, *Handling HPAPIs: Choosing the Best Containment Strategies*, disponible à l'adresse URL: <https://www.escopharma.com/news/handling-hpap-is-choosing-the-best-containment-strategies>, consultée le 17/06 à 15h45.

[97] A3P, *Incidences du calcul de la PDE en tant que limite d'exposition pour l'analyse de risques dans des installations partagées*, disponible à l'adresse URL: <https://a3p.org/incidences-du-calcul-de-la-pde-en-tant-que-limite-dexposition-pour-lanalyse-de-risques>, consultée le 15/06/2021.

[98] CRL Central Research Laboratories, *RAPID TRANSFER PORTS (RTP)*, disponible à l'adresse URL : <https://crlsolutions.com/products/transfer-systems/alpha-port/rapid-transfer-ports-rtp/> , consultée le 17/06 à 11h.

[99] PréventionBTP , *Bien choisir ses équipements de protection individuelle des yeux et du visage*, disponible à l'adresse URL : <https://www.preventionbtp.fr/ressources/solutions/bien-choisir-ses-equipements-de-protection-individuelle-des-yeux-et-du-visage#>, consulté le 02/09 à 12h.

[100] EPA United states Environmental Protection Agency, *Learn the Basics of Hazardous Waste*, disponible à l'adresse URL: <https://www.epa.gov/hw/learn-basics-hazardous-waste#cradle>, consultée le 06/06/2021 16 :15.

[101] VETTER, *Expertise and passion, united for injectable drug manufacturing*, 2021, disponible à l'adresse URL: <https://www.pharmacypracticenews.com/Review-Articles/Article/07-20/Best-Practices-for-Monitoring-Hazardous-Drug-Surface-Contamination/58875> , consultée le 15/06/2021.

[102] CONTRACT PHARMA, *Setting Health-Based Exposure Limits to Support Pharmaceutical Development and Manufacturing*, disponible à l'adresse URL: https://www.contractpharma.com/issues/2016-05-01/view_features/setting-health-based-exposure-limits-to-support-pharmaceutical-development-and-manufacturing/11673, consultée le 08/06/2021 à 17h.

[103] ONS VOICE, *Monitoring Surface Contamination of Hazardous Drugs and Considerations for Remediation*, disponible à l'adresse URL : <https://voice.ons.org/news-and-views/monitoring-surface-contamination-of-hazardous-drugs-and-considerations-for>, consultée le 20/06/2021.

[104] Médecine du travail, *cytostatique*, disponible à l'adresse URL <https://medecinedutravail.net/syntheses/cytostatiques>, consultée le 19/06/2021.

4. Lois et Décrets

[105] JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE : *Décret présidentiel exécutif n° 20-271 du 11 Safar 1442 correspondant au 29 septembre 2020 fixant les attributions du ministre de l'industrie pharmaceutique.*

[106] Notice and request for comment, in *Federal Register*, Volume 85, Issue 85, mai 2020.

[107] Décret exécutif n° 11-380 du 25 Dhou El Hidja 1432 correspondant au 21 novembre 2011 portant organisation de l'administration centrale du ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière.

[108] Décret exécutif n° 15-308 du 24 Safar 1437 correspondant au 6 décembre 2015 fixant les missions, l'organisation et le fonctionnement de l'agence nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine ainsi que le statut de ses personnels.

[109] Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé. TITRE V : PRODUITS PHARMACEUTIQUES ET DISPOSITIFS MEDICAUX.

5. Mémoires et thèses

[110] TREHEL Camille : *Gestion du risque de contamination croisée en industrie Pharmaceutique* .Thèse: pharmacie, université de bordeaux, 2015, p.26, 34-44,46-49, 51, 53, 55-56, 57, 58.

[111] BOLZAN Claire. (2008). *La validation de nettoyage en industrie pharmaceutique : validation des prérequis, principe et application au cas particulier d'une centrale de pesées, Deuxième partie : La validation de nettoyage*. [Thèse de doctorat en Pharmacie, Université Henri Poincare - Nancy 1]. HAL. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732086/document>

6. Autres

[112] National Agency for Innovation and Research LUXINNOVATION, *DIAGRAMME D'ISHIKAWA = DIAGRAMME CAUSE-EFFET*, Luxembourg.

[113] A. BHATIA, HVAC Design for Pharmaceutical Facilities, Course No: M05-006.

[114] AHUJA Varun, Drug Safety Assessment, Novel Drug Discovery and Development, *Health Based Exposure Limits (HBELs) in Pharmaceutical Risk Assessment*, Pune, 17-18 septembre 2020.

[115] *Protection du corp, les incontroulable*, diponible à l'adresse URL/ <http://www.specialistes-epi.fr/wp-content/uploads/2015/03/protection-corps.pdf>, consulté le 03/09 à 10h.

Annexes

Annexes

Annexe 1 : Les critères de catégorisation selon Naumann et al.

The enrolment criteria used to assign compounds into PB-ECL categories are listed in Table I.

Table I. Enrolment criteria for Performance-Based Exposure Control Limits (PB-ECLs)						
Enrolment Criteria	PB-ECL Category					
	1	2	3	3+	4	5
Potency (mg/day)	>100	10-100	1-10	0.1-1	<0.01	<0.01
Severity of Acute (Life-Threatening) Effects	Low	Low/ Moderate	Moderate	Moderate/ High	High	Extreme
Acute Warning Properties	Excellent	Good	Fair	Fair/Poor	Poor	None
Onset of Warning Symptoms	Immediate	Immediate	Immediate	May Be Delayed	Delayed	None
Medically Treatable	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes/No	No
Need for Medical Intervention	Not Required	Not Required	May be Required	May Be Required	Required	Required Immediately
Acute Toxicity Oral LD50 (mg/kg)	Slight >500	Moderate 50-500	High 5-50	Very High 0.5-5	Extreme 0.05-0.5	Super <0.05
Irritation	Not an Irritant	Slight to Moderate	Moderate Irritant	Severe Irritant	Corrosive	Extreme Corrosive
Sensitization	Not a Sensitizer	Mild Sensitizer	Moderate Sensitizer	Strong Sensitizer	Extreme Sensitizer	Extreme Sensitizer
Likelihood of Chronic Effects (e.g., Cancer, Repro)	Unlikely	Unlikely	Possible	Probable	Known	Known
Severity of Chronic (Life-Shortening) Effects	None	None	Low	Moderate	High	Extreme
Cumulative Effects	None	None	Low	Moderate	High	Extreme
Reversibility	Reversible	Reversible	Reversible	Slowly Reversible	Irreversible	Irreversible
Alternation of Quality Of Life (Disability)	Unlikely	Unlikely	Possible	Probable	Known	Known

Annexe 2 : Exemple d'une fiche de données de sécurité.



SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No. 1907/2006

Version 6.3
Revision Date 14.07.2020
Print Date 03.09.2021

GENERIC EU MSDS - NO COUNTRY SPECIFIC DATA - NO OEL DATA

SECTION 1: Identification of the substance/mixture and of the company/undertaking

1.1 Product identifiers

Product name : ABIRATERONE ACETATE, UNITED STATES
PHARMACOPEIA (USP) REFERENCE
STANDARD

Product Number : 1000818
Brand : US Pharmacopeia
REACH No. : A registration number is not available for this substance as the
substance or its uses are exempted from registration, the
annual tonnage does not require a registration or the
registration is envisaged for a later registration deadline.

1.2 Relevant identified uses of the substance or mixture and uses advised against

Identified uses : Laboratory chemicals, Manufacture of substances

1.3 Details of the supplier of the safety data sheet

Company : Sigma-Aldrich Chemie GmbH
Eschenstrasse 5
D-82024 TAUFKIRCHEN

Telephone : +49 (0)89 6513-1130
Fax : +49 (0)89 6513-1161
E-mail address : technischerservice@merckgroup.com

1.4 Emergency telephone

Emergency Phone # : 0800 181 7059 (CHEMTREC Deutschland)
+49 (0)696 43508409 (CHEMTREC
weltweit)

SECTION 2: Hazards identification

2.1 Classification of the substance or mixture

Classification according to Regulation (EC) No 1272/2008

Reproductive toxicity (Category 1A), H360

Specific target organ toxicity - repeated exposure (Category 1), Endocrine system, H372

For the full text of the H-Statements mentioned in this Section, see Section 16.

2.2 Label elements

Labelling according Regulation (EC) No 1272/2008

US Pharmacopeia- 1000818

Page 1 of 8

The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in
the US and Canada

Pictogram	
Signal word	Danger
Hazard statement(s)	
H360	May damage fertility or the unborn child.
H372	Causes damage to organs (Endocrine system) through prolonged or repeated exposure.
Precautionary statement(s)	
P201	Obtain special instructions before use.
P260	Do not breathe dust/ fume/ gas/ mist/ vapors/ spray.
P280	Wear protective gloves/ protective clothing/ eye protection/ face protection.
P308 + P313	IF exposed or concerned: Get medical advice/ attention.
Supplemental Hazard Statements	none
Restricted to professional users.	

2.3 Other hazards

This substance/mixture contains no components considered to be either persistent, bioaccumulative and toxic (PBT), or very persistent and very bioaccumulative (vPvB) at levels of 0.1% or higher.

SECTION 3: Composition/information on ingredients

3.1 Substances

Molecular weight : 391,55 g/mol

Component	Classification	Concentration
17-(3-Pyridinyl)-androsta-5,16-dien-3-beta-ol acetate		
	Repr. 1A; STOT RE 1; H360, H372	<= 100 %

For the full text of the H-Statements mentioned in this Section, see Section 16.

SECTION 4: First aid measures

4.1 Description of first-aid measures

General advice

Consult a physician. Show this material safety data sheet to the doctor in attendance.

If inhaled

If breathed in, move person into fresh air. If not breathing, give artificial respiration. Consult a physician.

In case of skin contact

Wash off with soap and plenty of water. Take victim immediately to hospital. Consult a physician.

In case of eye contact

Flush eyes with water as a precaution.

If swallowed

Never give anything by mouth to an unconscious person. Rinse mouth with water. Consult a physician.

4.2 Most important symptoms and effects, both acute and delayed

The most important known symptoms and effects are described in the labelling (see section 2.2) and/or in section 11

4.3 Indication of any immediate medical attention and special treatment needed

No data available

SECTION 5: Firefighting measures**5.1 Extinguishing media****Suitable extinguishing media**

Use water spray, alcohol-resistant foam, dry chemical or carbon dioxide.

5.2 Special hazards arising from the substance or mixture

Carbon oxides, Nitrogen oxides (NO_x)

5.3 Advice for firefighters

Wear self-contained breathing apparatus for firefighting if necessary.

5.4 Further information

No data available

SECTION 6: Accidental release measures**6.1 Personal precautions, protective equipment and emergency procedures**

Use personal protective equipment. Avoid dust formation. Avoid breathing vapors, mist or gas. Ensure adequate ventilation. Evacuate personnel to safe areas. Avoid breathing dust. For personal protection see section 8.

6.2 Environmental precautions

Prevent further leakage or spillage if safe to do so. Do not let product enter drains.

6.3 Methods and materials for containment and cleaning up

Pick up and arrange disposal without creating dust. Sweep up and shovel. Keep in suitable, closed containers for disposal.

6.4 Reference to other sections

For disposal see section 13.

SECTION 7: Handling and storage**7.1 Precautions for safe handling**

Avoid contact with skin and eyes. Avoid formation of dust and aerosols. Avoid exposure - obtain special instructions before use.
Provide appropriate exhaust ventilation at places where dust is formed.
For precautions see section 2.2.

7.2 Conditions for safe storage, including any incompatibilities

Store in cool place. Keep container tightly closed in a dry and well-ventilated place.

7.3 Specific end use(s)

Apart from the uses mentioned in section 1.2 no other specific uses are stipulated

g) Flash point	No data available
h) Evaporation rate	No data available
i) Flammability (solid, gas)	No data available
j) Upper/lower flammability or explosive limits	No data available
k) Vapor pressure	No data available
l) Vapor density	No data available
m) Relative density	No data available
n) Water solubility	No data available
o) Partition coefficient: n-octanol/water	No data available
p) Autoignition temperature	No data available
q) Decomposition temperature	No data available
r) Viscosity	No data available
s) Explosive properties	No data available
t) Oxidizing properties	No data available

9.2 Other safety information

No data available

SECTION 10: Stability and reactivity

10.1 Reactivity

No data available

10.2 Chemical stability

Stable under recommended storage conditions.

10.3 Possibility of hazardous reactions

No data available

10.4 Conditions to avoid

No data available

10.5 Incompatible materials

Strong oxidizing agents

10.6 Hazardous decomposition products

Hazardous decomposition products formed under fire conditions. - Carbon oxides, Nitrogen oxides (NO_x)

In the event of fire: see section 5

SECTION 11: Toxicological information

11.1 Information on toxicological effects

Acute toxicity

No data available

US Pharmacopeia- 1000818

Page 5 of 8

The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the US and Canada

Skin corrosion/irritation

No data available

Serious eye damage/eye irritation

No data available

Respiratory or skin sensitization

No data available

Germ cell mutagenicity

No data available

Carcinogenicity

IARC: No ingredient of this product present at levels greater than or equal to 0.1% is identified as probable, possible or confirmed human carcinogen by IARC.

Reproductive toxicity

No data available

Specific target organ toxicity - single exposure

No data available

Specific target organ toxicity - repeated exposure

Causes damage to organs through prolonged or repeated exposure. - Endocrine system

Aspiration hazard

No data available

Additional Information

RTECS: Not available

Cough, Difficulty in breathing, Diarrhea, Vomiting, Fatigue, chest pain, flushing, swelling, Liver disorders, hypokalemia, elevated blood pressure, cardiac arrest, myocardial infarction, ventricular arrhythmias, Dizziness

To the best of our knowledge, the chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated.

SECTION 12: Ecological information**12.1 Toxicity**

No data available

12.2 Persistence and degradability

No data available

12.3 Bioaccumulative potential

No data available

12.4 Mobility in soil

No data available

12.5 Results of PBT and vPvB assessment

This substance/mixture contains no components considered to be either persistent, bioaccumulative and toxic (PBT), or very persistent and very bioaccumulative (vPvB) at levels of 0.1% or higher.

12.6 Other adverse effects

No data available

13.1 Waste treatment methods

Offer surplus and non-recyclable solutions to a licensed disposal company. Dissolve or mix the material with a combustible solvent and burn in a chemical incinerator equipped with an afterburner and scrubber.

Dispose of as unused product.

14.1 UN number

ADR/RID: - IMDG: - IATA: -

ADR/RID: Not dangerous goods

ADRY/RID: Not dangerous goods
IMDG: Not dangerous goods
IATA: Not dangerous goods

ADR/RID: - IMDG: - IATA: -

ADR/RID: - IMDG: - IATA: -

ADR/RID: no IMDG Marine pollutant: no IATA: no

No data available

15.1 Safety, health and environmental regulations/legislation specific for the substance or mixture

This material safety data sheet complies with the requirements of Regulation (EC) No. 1907/2006.

Chemical Safety Assessment
For this product a chemical safety assessment was not carried out

Full text of H-Statements referred to under sections 2 and 3.

H360	May damage fertility or the unborn child.
H372	Causes damage to organs through prolonged or repeated exposure.

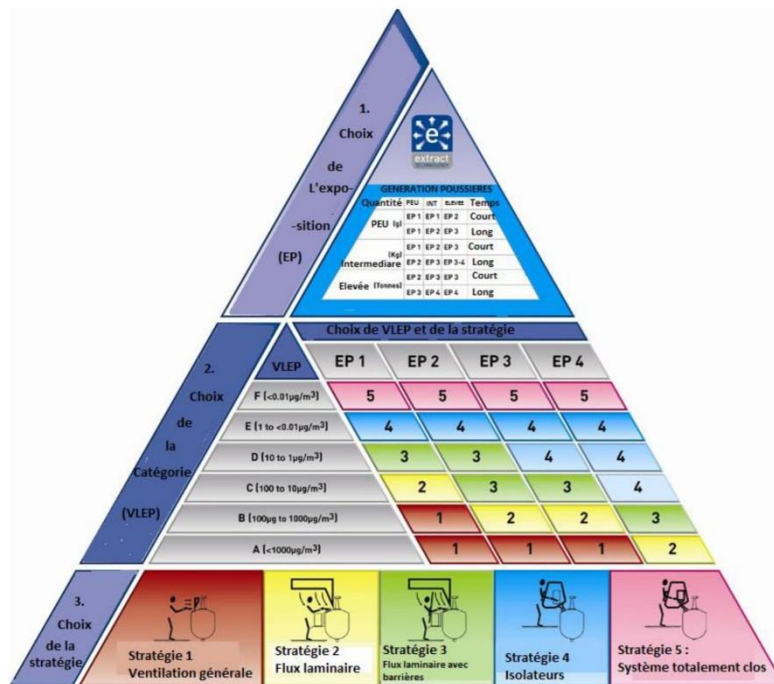
Copyright 2020 Sigma-Aldrich Co. LLC. License granted to make unlimited paper copies for internal use only.

The above information is believed to be correct but does not purport to be all inclusive and shall be used only as a guide. The information in this document is based on the

present state of our knowledge and is applicable to the product with regard to appropriate safety precautions. It does not represent any guarantee of the properties of the product. Sigma-Aldrich Corporation and its Affiliates shall not be held liable for any damage resulting from handling or from contact with the above product. See www.sigma-aldrich.com and/or the reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.

The branding on the header and/or footer of this document may temporarily not visually match the product purchased as we transition our branding. However, all of the information in the document regarding the product remains unchanged and matches the product ordered. For further information please contact mlsbranding@sial.com.

Annexe 3 : Pyramide de choix de confinements Extract, adapté d'après extrat technology LTD.



Annexe 4 : Modèle de rapport de gestion des risques.

Hikma Pharma Algeria

Rapport #.....

Departement:.....

Date d'émission :

Titre du document: **Evaluation des risques pour**

Objet.....
.....
.....

Initié par:

Titre :

Signature:

..... Date:.....

Vérifié (s) par

Nom	Titre / Departement	Date	Signature

Approuvé (s) par

Nom	Titre / Departement	Date	Signature

Annexe 5 : Les caractéristiques techniques des étiquettes des emballages des déchets spéciaux dangereux.

Les caractéristiques techniques des étiquettes des emballages des déchets spéciaux dangereux.

نموذج لصاق البطاقة
Modèle d'étiquetage

التفانيات الخاصة الخطرة
Déchets spéciaux dangereux
التفانية : _____
Déchet : _____
الرمز : التفانية رقم _____
Code : _____ Déchets n° _____
معيان تحديد مدى خطر التفانيات : _____
Critère de dangerosité : _____
الكمية : كغ _____
Quantité : _____ kg
الإسم : المنتج و/أو الحائز/المرسل إليه
Nom : générateur et/ ou détenteur/ Destinataire
العنوان : المنتج و/أو الحائز/المرسل إليه
Adresse : générateur et/ ou détenteur/ Destinataire

Annexe 6 : Les équipements de protection individuelle contrant les risques d'exposition aux produits. hautement actifs

Équipement	Description de l'équipement et conditions d'utilisation	Figure
Gants	Les gants de chimiothérapie doivent être non poudrés car la poudre peut contaminer la zone de travail et peut adsorber et retenir les HD (Hazardous Drugs). [46] Il est recommandé de porter des gants en nitrile, à usage unique, collés ou scellés sur les manches de la combinaison de protection. Lors d'un contact direct avec le produit, il est nécessaire de porter deux paires de gants superposées. Les gants doivent être changés toutes les 30 minutes. En cas de contamination directe ou de déchirure, ils doivent être remplacés immédiatement. Après le retrait des gants, il faut se laver les mains. Certains gants comportent une coloration spéciale qui permet de détecter rapidement les trous et les déchirures en cours d'usage. [104] Des gants à manche longue en polyéthylène à usage unique peuvent être portés pour protéger les zones du bras susceptibles d'être en contact avec les cytotoxiques	 Gant Gant à manche longue
Blouse/ Combinaison	Lorsque des blouses sont requises, elles doivent être jetables et il doit être démontré qu'elles ne sont pas perméables aux HD (Hazardous Drugs). Les blouses doivent être choisies en fonction des HD manipulées. Les blouses jetables faites de polypropylène enduit de polyéthylène ou d'autres matériaux stratifiés offrent une meilleure protection que les blouses non enduites. Les blouses doivent se fermer dans le dos (c.-à-d. pas de devant ouvert), avoir des manches longues et avoir des poignets fermés, élastiques ou en tricot. Les blouses de laboratoire en tissu, les blouses chirurgicales, les blouses d'isolement ou autres matériaux absorbants ne sont pas des vêtements de protection appropriés pour la manipulation des HD, car ils permettent la pénétration des HD et peuvent retenir les médicaments renversés contre la peau, augmentant ainsi l'exposition. Les vêtements peuvent également retenir des résidus d'HD par contact et les transférer à d'autres travailleurs de	 Blouse

	la santé ou à diverses surfaces. Les blouses doivent être changées conformément aux informations du fabricant concernant la perméabilité de la blouse. Si aucune information sur la perméabilité n'est disponible pour les blouses utilisées, il faut les changer toutes les 2 ou 3 heures ou immédiatement après un déversement ou une éclaboussure. Les blouses portées dans les zones de manipulation des HD ne doivent pas être portées dans d'autres zones afin d'éviter de propager la contamination par les HD et d'exposer d'autres travailleurs de la santé. [46] Des combinaisons en polyéthylène haute densité filé à la cendre ou des combinaisons de protection imperméables et lavables. [31]	 Combinaison
Couvre-chaussures :	Des chaussures en matériau de fibre de polyéthylène haute densité filé à la cendre, des couvre-jambes ou des bottes lavables. [31] Parmi les pratiques aseptiques ; le port de couvre-chaussures, dont le but principal est d'éviter la contamination des souliers par les produits dangereux et en conséquence de propager la contamination. Ainsi, les sur-chaussures portées dans les zones de manipulation des cytotoxiques et hautement actifs ne doivent pas être portées dans d'autres zones.	
Protection respiratoire	En raison de l'aérosolisation des cytostatiques, formant des aérosols liquides ou solides, le masque respiratoire offrant une protection correcte est le masque type FFP2. En cas de préparation en l'absence d'un système de confinement, il faut porter un masque respiratoire de type FFP2, des lunettes avec protections latérales ou un écran facial, permettant de se protéger efficacement contre les projections éventuelles de cytostatiques. [104] Le masque chirurgical ne fournit pas une protection respiratoire contre l'exposition aux produits dangereux. Il est plutôt utilisé pour limiter les risques de contaminations microbiennes du produit en cas d'infection des voies respiratoires. Lorsque des systèmes respirateurs sont utilisés, ceux-ci doivent fournir un air respirable sain aux opérateurs de manière à ce qu'ils n'inhalent pas l'air technique. Le personnel doit être convenablement formé puis ensuite évalué à l'utilisation de ces systèmes avant de pénétrer dans la zone dangereuse. Les systèmes respirateurs doivent comprendre un masque protecteur, formant partie intégrante de la tenue protectrice. Les systèmes respirateur peuvent être l'un de ceux-ci :	 Masque FFP2 (N95 ou KN95)

	▪ un système centralisé de fourniture d'air respirable auquel l'opérateur connecte son masque au moyen de flexibles et de connecteurs rapides (également appelé AR : airline respirator). Le branchement d'air doit incorporer un système anti-retour pour empêcher l'air contaminé d'entrer dans le masque au moment de la connexion ou de la déconnexion. L'air fourni doit être traité pour assurer une température et un niveau d'humidité confortables pour l'opérateur. La source d'air respirable peut être un ventilateur à haute pression ou un compresseur. Si un compresseur est utilisé, il doit être de type non lubrifié ou être équipé de filtres à huile ; ▪ un appareil respiratoire autonome (ou ARA) ou bien un respirateur à adduction d'air (ou PAPR) solidement attaché à la ceinture de l'opérateur et branché au masque de l'opérateur. Ce système aspire et filtre l'air de la pièce dans laquelle l'opérateur travaille et l'air est délivré dans le masque au moyen d'un ventilateur à batterie. Le système AR fournit une protection supérieure à celle de l'appareil PAPR; ▪ pour des zones avec des niveaux inférieurs de contamination, un demi-masque avec une cartouche de filtre à haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA) en papier de type N95 peut être acceptable. Le choix du type de respirateur est basé sur le rapport entre le niveau OEL défini et le facteur de protection (FP) certifié du respirateur. L'alimentation d'air respirable dans le masque et/ou dans la tenue protectrice doit établir une pression positive vis-à-vis de l'installation environnante Les systèmes centralisés de fourniture d'air doivent avoir un système de secours d'une capacité de 100% du système principal en cas de défaillance de celui-ci. Ceci peut être fourni par une bouteille à air comprimé d'une capacité d'au moins 5 minutes d'alimentation. Le basculement de la position normale à la position de secours doit être automatique. Le système centralisé doit avoir un dispositif de contrôle et envoyer une alarme à un poste de contrôle où se trouve un surveillant. [31]	 Respirateur à adduction d'air comprimé (PAPR)
Charlotte / Cagoule	Le travailleur doit porter une charlotte jetable, lorsque requis afin de se protéger contre les résidus des cytotoxiques et de prévenir la contamination microbienne. A changer à chaque ½ quart de travail. Elles permettent de couvrir les cheveux lors de la préparation des chimiothérapies. Elles sont parfois comprises avec la sur-blouse. Elles sont de plusieurs types : à élastique, à nouer. Pour les hommes qui ont une barbe ou une moustache, il faut également les couvrir avec un masque ou avec un	 Charlotte

	couvre-barbe quand le masque n'est pas obligatoire.	 Cagoule
	Des cagoules intégrales peuvent être nécessaires en fonction du type de respirateur utilisé ; [31]	
Protection faciale	Une protection appropriée du visage doit être portée lorsqu'il y a un risque de déversement ou d'éclaboussures ou de déchets de cytotoxiques et hautement actifs. L'écran facial complet est à privilégier face aux lunettes, car il procure une protection de l'ensemble du visage.	
Protection des yeux	Elles sont utilisées lorsqu'il existe un risque de projection oculaire de cytotoxiques irritants pour les yeux et les muqueuses. Les lunettes de protection peuvent être à usage unique ou réutilisable. Par contre, les lunettes de vue seules ou les lunettes de sécurité avec écrans latéraux ne protègent pas adéquatement les yeux contre les éclaboussures.	

Annexe 7: Règlementations et directives -Contamination croisée-

Autorités	Chapitre/Guidelines	Les points clés
SFDA	Chapitre 4, Locaux et installations, Article 46, Article 53	Contamination croisée et exigences en matière d'installations dédiées en ce qui concerne l'agencement, les locaux, les pénicillines et autres antibiotiques bêta-lactames.
	Chapitre 9, Gestion de la production, Articles 197, 198	visant à éviter les contaminations croisées
OMS	TRS 961, 2011, annexe 5	CVC non stérile
	TRS 957, 2010, Annexe 3	BPF pour les produits dangereux
EMA	V4, Chapitre 3, Locaux et équipements, Mar, 2015	Section 6
	V4, Chapitre 5, Production, Mar 2015	Section 17~21
FDA	ICH Q7 4.4, 21 CFR 211.42	Pénicillines et autres antibiotiques de type bêta-lactame
	Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Médicaments à base de bêta-lactamines non pénicillines, avril 2013.	Cadre pour la prévention de la contamination croisée
	ICH Q7 4.4, 21 CFR 211.42	produits à haute activité pharmacologique ou toxicité

Le résumé

Le résumé

Évaluation des risques liés à la fabrication et au contrôle des produits cytotoxiques et hautement actifs

Résumé

Les substances hautement actives sont des molécules qui permettent une thérapie très sélective. Des effets indésirables et parfois irréversibles sont malheureusement possibles chez des professionnels sains entrant en contact avec ces substances. A cause de leurs hautes toxicités aiguës et/ou chroniques, elles exigent des manipulations spécifiques et strictes.

L'industrie pharmaceutique des médicaments oncologiques doit s'efforcer à mettre en œuvre des stratégies approfondies de gestion des risques pour garantir une qualité, une sécurité et une efficacité de ses médicaments et optimiser les avantages pour les patients, tout en minimisant les risques possibles pour le personnel et l'environnement, et ce, conformément aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication, des Bonnes Pratiques de Laboratoire, la directive Qualité ICH Q9 et le guide de référence Volume 07 de l'ISPE.

L'objectif de notre travail est de détecter et d'évaluer les différents risques potentiels tout au long de la fabrication et de contrôle des médicaments cytotoxiques, depuis la matière première jusqu'au produit fini, au sein de l'unité d'oncologie du laboratoire pharmaceutique Hikma Pharma Algérie. Cette démarche qui fait partie d'une stratégie d'amélioration continue de laboratoire, se fonde sur la méthode AMDEC avec ses trois critères essentiels (Sévérité, Probabilité et Détectabilité) lié à chaque risque.

Les efforts complémentaires et convergents d'une équipe pluridisciplinaire, nous ont permis de retrouver 114 défaillances redoutées et d'en proposer des actions correctives et préventives.

En conclusion, le manque de rigueur dans la production des cytotoxiques et des substances hautement actives peut conduire à de lourdes conséquences. La moindre erreur est inacceptable et une procédure de gestion des risques à haut niveau doit être imposée.

Mots clés : HPAPI, Cytotoxique, Risque, Qualité, Analyse, BPF, ICH Q9, AMDEC, Fabrication, Contrôle de la qualité.

تقييم المخاطر الناتجة عن مرحلة التصنيع و رقابة المواد عالية الفعالية و الأدوية السامة للخلايا و المضادة للسرطان

الملخص

المواد عالية الفعالية عبارة عن جزيئات تسمح بعلاج انتقائي للغاية. الآثار الجانبية والتي لا رجعة فيها في بعض الأحيان ممكن للأسف أن تظهر في المهنيين الأصحاء الذين يتعاملون مع هذه المواد. بسبب سميتها الحادة و / أو المزمدة الخطيرة، فإنها تتطلب معالجة محددة وصارمة.

الصناعة الصيدلانية للأدوية السامة للخلايا و المضادة للسرطان يجب أن تسعى إلى تنفيذ استراتيجيات شاملة لتقييم المخاطر لضمان جودة وسلامة وفعاليتها وتعظيم الفوائد للمرضى، مع تقليل الأخطار المحتملة على العاملين والبيئة، وفقا لمتطلبات ممارسات التصنيع الجيدة، والممارسات المختبرية الجيدة، و المجلس الدولي لتنسيق المتطلبات التقنية للمستحضرات الصيدلانية لأغراض الاستخدام البشري، والدليل المرجعي رقم 07 للجمعية الدولية لعلم الوبائيات.

الهدف من عملنا هو اكتشاف وتقييم المخاطر المحتملة المختلفة في جميع مراحل تصنيع ورقابة الأدوية السامة للخلايا و المضادة للسرطان من المواد الأولية إلى المنتج النهائي، داخل وحدة الأورام في مختبر الأدوية حكمة فارما الجزائر. وهذا النهج، الذي يشكل جزءاً من إستراتيجية التحسين المستمر في المختبر، يستند إلى طريقة تحليل نمط وأثار و حرجية الإخفاق التي تستند إليها معاييرها الأساسية الثلاثة (الشدة، والاحتمال، والكشف) المرتبطة بكل خطر.

لقد مكنتنا الجهود التكميلية والمتقاربة لفريق متعدد التخصصات من العثور على 114 خطراً واقتراح إجراءات تصحيحية ووقائية.

في الختام، يمكن أن يؤدي الافتقار إلى الدقة في إنتاج المواد السامة للخلايا و المضادة للسرطان والمواد عالية الفعالية إلى عواقب وخيمة. أدنى خطأ فهو غير مقبول ويجب فرض إجراءات عالية المستوى لتقييم المخاطر.

الكلمات الرئيسية: المواد عالية الفعالية، السامة للخلايا، المخاطر، الجودة، تحليل، ممارسات التصنيع الجيدة، تحليل نمط وأثار و حرجية الإخفاق، تصنيع، رقابة الجودة.

Risk assessment of the manufacture and control of cytotoxic and high potent active pharmaceutical ingredients

Abstract

Highly active substances are molecules that allow a very selective therapy. Unfortunately, undesirable and sometimes irreversible effects are possible in healthy professionals coming into contact with these substances. Because of their high acute and/or chronic toxicity, they require specific and strict handling.

The pharmaceutical industry of oncology drugs must strive to implement thorough risk management strategies to ensure the quality, safety and efficacy of its drugs and to optimize the benefits for patients, while minimizing the possible risks for personnel and the environment, in accordance with the requirements of the Good Manufacturing Practices, the Good Laboratory Practices, the ICH Quality Guideline Q9 and the ISPE Reference Guide Volume 07.

The objective of our work is to detect and evaluate the various potential risks throughout the manufacturing and control of cytotoxic drugs, from raw material to finished product, within the oncology unit of the pharmaceutical laboratory Hikma Pharma Algeria. This approach, which is part of a continuous improvement strategy of the laboratory, is based on the FMECA method with its three essential criteria (Severity, Probability and Detectability) linked to each risk.

The complementary and convergent efforts of a multidisciplinary team allowed us to find 114 feared failures and to propose corrective and preventive actions.

In conclusion, the lack of rigor in the production of cytotoxics and highly active substances can lead to serious consequences. The slightest error is unacceptable and a high level risk management procedure must be imposed.

Key words: HPAPI, Cytotoxic, Risk, Quality, Analysis, GMP, ICH Q9, FMECA, Manufacturing, Quality control.

IDOUGHJ Djida

ph.djidaidoughi@gmail.com

MAMMAR BASSATA Amel

amelmb1996@gmail.com

OUIFI Warda

ouifiwarda2020@gmail.com