

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés



Mémoire

Envue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCÉDES

Spécialité: Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

**Optimisation de la gestion des anomalies en
industrie pharmaceutique par le biais d'un
système expert**

Encadré par: Etudié par:

Dr CHERIET Nabil BOUSALEM Mohamed El Farouk

Année universitaire 2022/2023

ملخص

جودة الأدوية ضرورية لضمان فاعليتها وسلامتها. لذا، يجب تنفيذ نظام راسخ لضمان الجودة. أثناء عملية التصنيع، قد تحدث تشوهات تستدعي اتخاذ تدابير تصحيحية ووقائية. تُسجَل هذه التدابير تحقيقاً لتحديد مصدر المشكلة واتخاذ الإجراءات المناسبة لمنع تكرارها. ومع ذلك، يمكن أن يكون تقييم مدى أهمية التشوه صعباً، ومن المهم تحسين الحلول المُنفَّذة. تم تطوير منهجية لتقدير شدة التشوهات بشكل منطقي ومتسق.

تم تطوير نظام خبير قائم على المعرفة والخبرة من خلال برنامج حاسوبي. يُمكن لهذا النظام تقييم شدة التشوهات بشكل أكثر فعالية في عملية تصنيع الأدوية. وبالتالي، يُسهم في اتخاذ قرارات أفضل وضمان جودة الأدوية المنتجة.

RESUME

La qualité des médicaments est essentielle pour assurer leur efficacité et leur sécurité. Pour cela, un solide système d'assurance qualité doit être mis en place. Lors du processus de fabrication, des anomalies peuvent survenir, ce qui nécessite la mise en place de mesures correctives et préventives. Ces mesures déclenchent une investigation pour identifier la source du problème et prendre les mesures adéquates pour éviter qu'il ne se reproduise. Cependant, évaluer correctement la pertinence d'une mesure déviante peut être difficile et il est important d'optimiser les solutions à mettre en œuvre. L'application d'une méthodologie permettant d'estimer de manière rationnelle et uniforme la gravité des mesures déviantes a été mis en place pour aider les responsables de l'assurance qualité à prendre les décisions objectives.

Un système à base de connaissances (expert system) à travers un programme informatique a été développé basé sur les connaissances et l'expérience des experts, permettrait d'évaluer la gravité des mesures déviantes dans le processus de fabrication des médicaments de manière plus efficace. Cela contribuerait à une meilleure prise de décision et à la garantie de la qualité des médicaments produits.

ABSTRACT

Ensuring quality in medicines is vital for their effectiveness and safety. A robust quality assurance system is needed, including corrective and preventive measures during manufacturing. An investigation is triggered to identify and address the source of anomalies, preventing their recurrence.

Assessing the significance of deviations can be challenging, requiring optimized solutions. A methodology has been developed to estimate deviation severity objectively. An expert system based on knowledge and experience has been created through a computer program. This system enables more effective evaluation of deviations in drug manufacturing, leading to improved decision-making and ensuring high-quality medicines.

REMERCIEMENTS

Louanges à Allah seigneur des mondes

Et que la paix soit sur Mohammad le dernier de ses messagers.

À « Allah », le tout puissant, qui nous a accordés le courage et la patience de commencer et finir ce modeste travail ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

Mes remerciements les plus chaleureux vont à mes précieux parents, qui ont toujours été présents à mes côtés, ainsi qu'à mes frères et sœurs, dont les encouragements ont été une véritable source d'inspiration.

Je tiens à adresser mes sincères remerciements au Dr. Nabil CHERIET, mon promoteur, pour sa disponibilité sans faille, son suivi attentif, sa patience infinie, son encouragement inébranlable et sa motivation constante. Grâce à lui, j'ai pu travailler dans les meilleures conditions possibles.

Un immense merci est également destiné à mon encadreur, M. Fayçal ANDJECHAIRI, pour m'avoir accueilli avec bienveillance au sein du laboratoire HIKMA PHARMACEUTICALS. Sa capacité d'écoute, d'échange et ses conseils précieux ont grandement contribué à mon épanouissement professionnel.

Mes vifs remerciements vont également aux membres du jury pour leur présence et leur volonté d'évaluer humblement mon travail.

Je souhaite exprimer ma sincère gratitude envers l'équipe professorale du département génie des procédés, en particulier mon responsable de master, le Pr. Amel HADJ ZIANE, pour son aide précieuse et ses orientations éclairées. J'adresse également mes remerciements à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Enfin nous ne finissons pas sans l'extrême gratitude et de remerciement les plus sincères à nos parents, qui nous ont soutenus durant toute la période de nos études.

Merci !

Dédicace

Je dédie ce travail

A ma très chère maman Khadidja

Ma mère, le trésor le plus précieux de ma vie, aucune dédicace ne peut véritablement exprimer mes sentiments profonds envers toi. Ton amour infini, ton encouragement constant, ton soutien inébranlable, ton éducation exemplaire et ta patience infinie sont inestimables. Votre amour a fait de moi ce que je suis fière de l'être aujourd'hui.

A mon cher père Abdelkarim

Tu as été un pilier inébranlable dans ma vie, ne cessant jamais de me soutenir et de me pousser à atteindre mes objectifs. Ta patience, ta confiance et ton amour ont toujours été une source d'encouragement inestimable pour moi.

A mes chers frères Tarek et Amina

Que Dieu vous préserve pour votre soutien, votre amour et votre encouragement constants. Je vous souhaite beaucoup de succès dans vos études et dans tous les aspects de votre vie.

A ma chère collègue Selma

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers toi pour tes encouragements constants et tes précieuses orientations.

À ma collègue Farah

Ta détermination, ton professionnalisme et ton esprit d'équipe sont une source d'admiration.

A ma famille, mes proches et mes ami(e)s pour le soutien moral et la motivation.

A ceux que j'aime !

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I :GESTION DE LA QUALITE DANS L'INDUSTRIEPHARMACEUTIQUE.....	3
I.1 Laqualité.....	3
I.2 Principe de la qualité	3
I.3 Les référentielsutilisésenqualité.....	4
I.3.1 LesBonnesPratiquesdeFabrication	4
I.3.2 International Conference on Harmonization.....	5
I.3.3 International Organization for Standardization.....	6
I.3.4 Les pharmacopées	7
I.3.5 Lesnormes	8
I.4 Lesconceptsliésàlaqualitépharmaceutique	8
I.4.1 L'assurancequalité.....	8
I.4.1.1 Les règles de l'assurance qualité	9
I.4.1.2 L'évaluation du système assurance qualité des médicaments.....	9
I.4.2 Le système de Management de la Qualité	12
I.4.2.1 Les principes de gestion de la qualité	13
I.4.3 Le manuel qualité	17
I.4.3.1 Description de manuel qualité	17
I.4.3.2Typologie de Le manuel qualité	17
I.4.3.3Contenu de manuel qualité.....	18
CHAPITRE II : GESTION DES ANOMALIES DAN L INDSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	19
II.1 Définition d'une anomalie	19
II.2 classifications des anomalies	19
II.2.1 Classification selon l'origine	19
II.2.2 Classification selon le type	21
II.2.3 Classification selon la fréquence.....	21

II.2.4 Classification selon la gravité	21
II.3 Les anomalies au laboratoire ou les résultats hors spécifications.....	22
II.3.1 La différence entre OOS ,OOE,OOT.....	22
II.3.2 Gestion des résultats hors spécifications	23
II.4 Méthodologie de la gestions des anomalies.....	23
II.4.1 Les étapes de gestion des anomalies.....	24
II.5 Procédure de l’investigation des anomalies	25
II.5.1 Questionnaire.....	26
II.5.2 QQOCP.....	26
II.5.3 Brainstorming	27
II.5.4 Les 5 Pourquoi.....	28
II.5.5 Diagramme d’Ishikawa.....	28
II.5.6 Méthodologie de la Root cause Analyses	29
II.6 Mise en place d’un pan d’action	30
II.7 Mesure de l’efficacité.....	31
II.8 Maitrise de changement « change contrôl ».....	32
II.8.1 Classification	32
II.8.2 Les causes du changement	33
II.8.3 Type d’action mis en place dans le change contrôl.....	34
Chapitre III. Généralités sur les systèmes experts.....	35
III.1.L’intelligence artificielle.....	35
III.1.1Définition.....	35
III.1.2 Les différentes approchesd’IA.....	35
III.1.3 Domain d’application de IA.....	36
III.2.Système expert.....	37
III.2.1.Définition.....	37
III.2.2. L’objective d’un system expert.....	37
III.2.3.Architecture d’un system expert.....	38
III.2.4.Le développement d’un system expert	39
III.2.5.Les system expert dans l’industrie pharmaceutique	40
Chapitre IV. Approche de gestion des anomalies par le bais d’un system expert.....	41
IV.1.Etablissement de l’origine des divers écarts constatés dans l’industrie pharmaceutique.....	41

IV.2. Méthodes d'évaluation du degré d'anomalie.....	42
IV.3. Stratégie de la gestion des anomalies.....	45
IV.3.1.Codification.....	45
IV.3.2.Technique d'identification d'anomalie.....	45
IV.3.3.L'investigation.....	46
IV.3.4.Impementation et suivi des CAPAs.....	47
IV.4.Approche de gestion des anomalies par system expert.....	49
CHAPITRE V. Conception et implémentation du système	50
V.1. Conception du système	50
V.1.1. Présentation de Java	50
V.2. Implémentation du système	52
V.2.1. Architecture interne du système.....	52
V.2.2. Comment fonctionne notre system.....	53
V.3. Exemple applicable.....	56
Conclusion générale.....	61
Liste des référence bibliographiques	
Annexes	

LISTE DES FIGURES

Figure I.1 : Principe de la qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	4
Figure I.2 les 9 chapitres principaux des BPF.....	5
Figure I.3 : Structure de l'Assurance Qualité des médicaments	10
Figure I.4 : Eléments d'Assurance Qualité pour garantir la qualité des produits pharmaceutiques.....	11
Figure I.5 : Phase de l'orientation client.....	13
Figure I.6 : Vue d'une approche processus.....	14
Figure I.7 : Roue de Deming.....	16
Figure II.1 : Schéma de la méthode de résolution de problème.....	25
Figure II.2 : Démarche DMAIC de résolution de problème.....	25
Figure II.3 : Schéma d'un diagramme d'Ishikawa (diagramme cause-effet).....	29
Figure II.4 : Les étapes de Root Cause Analysis	29
Figure II.5 : Les étapes d'un CAPA	30
Figure II.6 : Démarche de résolution de problème-CAPA.....	31
Figure III.1 : Panorama des domaines de l'IA	37
Figure III.2 : Architecture d'un système expert.....	39
Figure IV.1 : Logigramme des CAPAs.....	48
Figure V.1 : Base de connaissance.....	51
Figure V.2 : Règle de gestions des anomalies sur java.....	51
Figure V.3 : Hiérarchie des classes principales avant leur création d'instances.....	53
Figure V.4 : Création d'instances et héritage de classes dérivées.....	53
Figure V.5 : Interface du menu principal.....	54
Figure V.6 : Interface du menu Formulaire d'identification d'anomalie.....	55
Figure V.7: La suit de l'interface du menu Formulaire d'identification d'anomalie...55	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 : La différence entre assurance qualité et contrôle qualité	12
Tableau II.1 : Tableau explicatif de l'outil QQQQCP.....	27
Tableau IV.1 : Les niveaux et indices de la probabilité.....	42
Tableau IV.2 : Les niveaux et indices de détectabilité.....	43
Tableau IV.3 : Les niveaux et indices de sévérité.....	44
Tableau IV.4 : La classification de risque d'anomalie.....	44

LISTE DES ABREVIATIONS

AFNOR : Agence Française de Normalisation

ANSI : Américain National institute

API : Application Programming Interface

AQ : Assurance Qualité

BPF : Les Bonnes Pratiques de Fabrication

BSI : British Standards Institute

CAPA : Corrective Action, Préventive Action

CEN : Comité Européen de Normalisation

DMAIC : Define, Measure, Analyse, Improve, Control

GMPs : Good Manufacturing Practices

HSE : Health, Safety, and Environment

IA : Intelligence Artificiel

ICH : International Conference of Harmonization

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

NLP : Natural Language Processing

OMS : Organisation mondiale de la santé

OOE: Out Of Expectation

OOS : Out of spécifications SE : Système Expert

OOT :Out of Trend

OWL : Ontology Web Language

PPS: Power Pro Solution

SAQ : Système d'Assurance Qualité

SMQ : Système de management de la qualité

SOP : Standard Operating Procedure

INTRODUCTION GENERALE

L'industrie pharmaceutique a pour objet la production de médicaments, définis comme "toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considérée comme médicament. [1]

Les progrès réalisés par l'industrie pharmaceutique dans le développement de nouveaux médicaments ont considérablement amélioré la santé des patients. Grâce à d'importants investissements dans la recherche et le développement, des traitements ont été découverts pour des maladies qui étaient autrefois sans remède.

Pour assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments commercialisés, l'industrie pharmaceutique doit respecter un cadre réglementaire spécifique. Ainsi, il est essentiel que les acteurs de ce secteur mettent en œuvre un système de gestion de la qualité efficace. [2]

En effet, l'assurance qualité a pour but de mener à bien les investigations liées à des anomalies qualité. Ces investigations sont déterminantes pour découvrir les problèmes à l'origine des anomalies et pour apporter les solutions nécessaires afin d'éviter leurs récurrences et ainsi sécuriser les produits. Lors du déroulement de ces investigations, l'utilisation d'outils qualité référencés apporte une aide pour prioriser ces investigations et pour permettre leurs résolutions.

Actuellement, les systèmes experts font partie intégrante des systèmes à base de connaissances et représentent une technologie bien établie. Ils se comportent en tout point comme un expert humain et sont spécialement conçus pour résoudre des problèmes complexes et rigides. Ces systèmes utilisent le raisonnement sur les connaissances pour résoudre ces problèmes, de la même manière qu'un expert le ferait. [3]

Afin de concevoir un système expert, la participation de trois acteurs principaux est nécessaire : l'utilisateur final, l'expert du domaine et l'ingénieur de connaissance. La collaboration entre ces trois parties permettra la création d'une première version de systèmes experts dotés d'une base de connaissances, d'une base de faits et d'un moteur d'inférence capable d'effectuer une

forme spécifique de raisonnement. [4]

Ce mémoire vise à résoudre efficacement la problématique de l'évaluation et de la maîtrise des anomalies dans un système expert. Structuré en cinq chapitres approfondis, ce travail professionnel offre une étude complète sur la qualité dans l'industrie pharmaceutique, en mettant l'accent sur les réglementations, les outils qualité et les pratiques d'amélioration continue.

Le chapitre suivant se concentre sur la gestion des anomalies qualité et explore en détail l'utilisation d'outils qualité pour leur résolution. Ensuite, nous introduisons la notion de système expert et examinons son architecture et son processus de développement, comparant cette approche à la programmation classique.

Le quatrième chapitre approfondit l'analyse et la gestion des anomalies qualité, en mettant en lumière les pratiques concrètes de l'industrie pharmaceutique renommée HIKMA PHARMA. Vous y découvrirez les stratégies et les approches spécifiques qui font la différence dans ce contexte exigeant.

Enfin, le dernier chapitre aborde la conception et la mise en œuvre d'un système expert, en soulignant les implications pratiques et les avantages potentiels. Inspiré par les réalisations de HIKMA, une entreprise pharmaceutique mondiale présente en Algérie, ce chapitre offre un aperçu des défis et des opportunités liés à l'implémentation d'une telle solution.

Ce mémoire, fruit d'une recherche méthodique et d'une expérience pratique au sein de HIKMA, propose une analyse rigoureuse des enjeux liés à l'évaluation et à la maîtrise des anomalies dans un système expert. Vous y trouverez des recommandations pertinentes et des informations clés pour guider votre compréhension et vos actions dans ce domaine complexe.

I.1 La qualité

Selon la norme ISO (International Standard Organisation) 9000:2015 la qualité est définie comme l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences. Elle permet également de s'assurer que l'organisation de l'entreprise est conforme à une politique clairement définie.

Pour la norme, un objet est tout ce qui peut être perçu ou conçu, par exemple un produit, un service, un processus, une personne, un organisme, un système ou encore des ressources.

D'autres définitions sont attribuées à la notion qualité, on cite :

- ICH Q9 : « Qualité : degré de conformité d'un produit, d'un système ou d'un procédé aux exigences demandées ».
- ICH Q10 : « Qualité : Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus à satisfaire des exigences ».

Selon l'OMS, les éléments de base de la « gestion qualité » sont :

- Une infrastructure appropriée ou « système qualité », qui englobe la structure organisationnelle, les procédures, les processus et les ressources ;
- Des actions systématiques nécessaires pour assurer que le produit satisfait aux exigences de qualité requises. L'ensemble de ces actions représente l' « assurance qualité ».

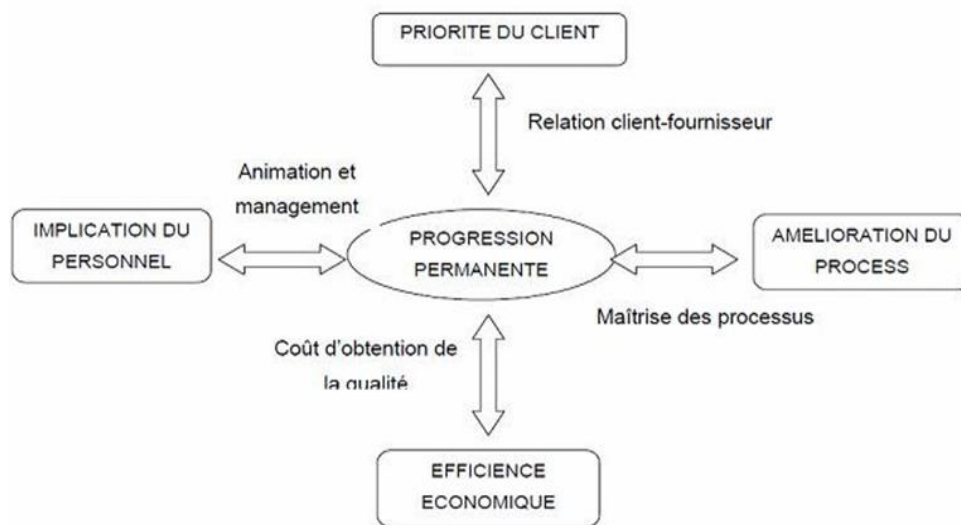
I.2 Principe de la qualité

La personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante. L'atteinte de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction et requiert la participation et l'engagement du personnel des différents départements à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et son efficacité doit faire l'objet

d'une surveillance. Chaque poste du système qualité pharmaceutique doit être doté en personnel compétent en nombre suffisant et de locaux, matériels et installations adéquats et suffisants. Des responsabilités légales supplémentaires incombent au titulaire de l'autorisation de fabrication et à la/aux personne(s) qualifiée(s) [5].

Les concepts fondamentaux de la gestion de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication et de la gestion du risque qualité sont intriqués. Ils sont décrits ci-dessous en vue d'insister sur leurs relations réciproques et leur importance fondamentale dans la production et le contrôle

des



médicaments, est présenté dans la figure I.1. [5]

Figure I.1: Principe de la qualité dans l'industrie pharmaceutique.

I.3 Les référentiels utilisés en qualité

I.3.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Afin de garantir un produit de qualité, les établissements autorisés doivent produire des médicaments selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Mises en place en France en 1978, les BPF sont la traduction de leur équivalent américain, les Good Manufacturing Practice (GMP). Les BPF sont rattachées au Code de la santé publique et donnent les directives à suivre pour garantir la qualité du produit. [6]

Constitué de 9 chapitres, ce texte opposable rassemble toutes les exigences qui doivent être

appliquées par les industries pharmaceutiques selon la figure I.2 :

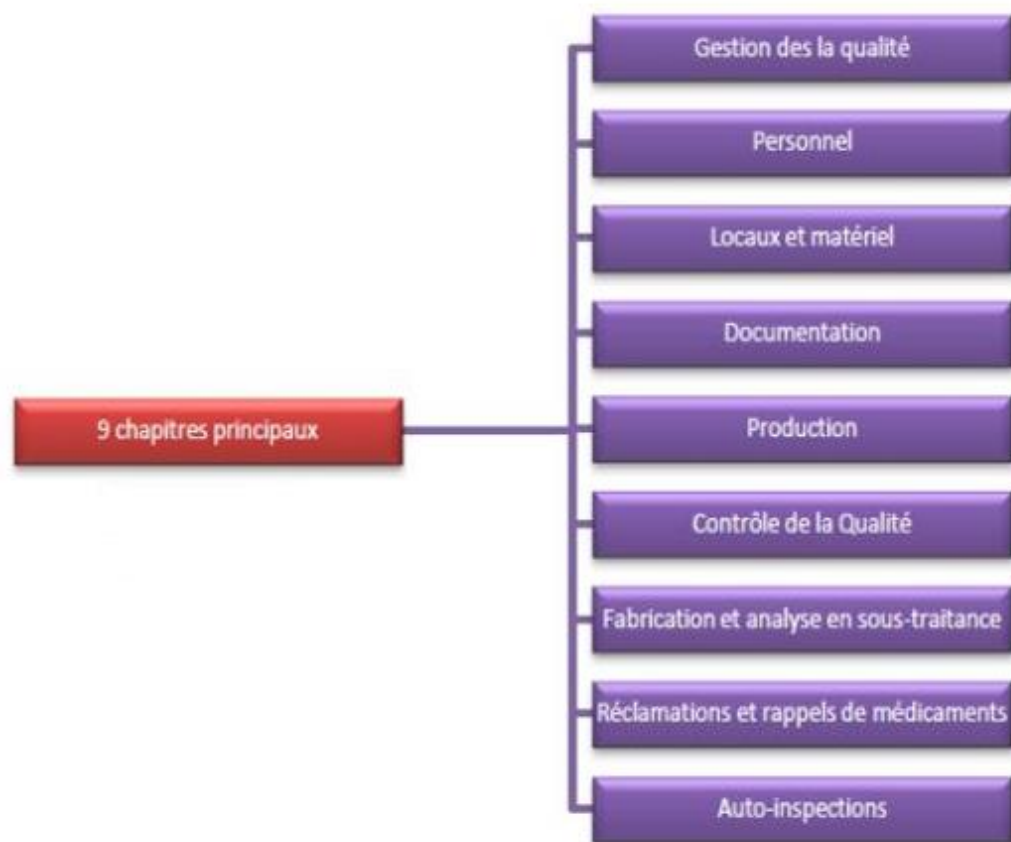


Figure I.2 : Les 9 chapitres des BPF

I.3.2 International Conference of Harmonization

En avril 1990, lors d'une réunion entre les autorités compétentes et les représentants de l'industrie de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis, est né le processus ICH. Ce processus vise à harmoniser les exigences réglementaires internationales en matière de médicaments destinés à l'usage humain, dans le but d'assurer des médicaments de qualité, sûrs et efficaces, enregistrés de manière efficace et à des coûts raisonnables.

L'ICH est organisé en quatre grands domaines thématiques pour y répondre.

- Quality Guidelines (= Exigences de Qualité)
- Safety Guidelines (= Exigences de Sécurité)
- Efficacy Guidelines (= Exigences d'Efficacité)
- Multidisciplinary Guidelines (=Exigences Multidisciplinaires)

Les derniers travaux en cours dans le domaine de la qualité sont détaillés dans l'ICHQ10

"Pharmaceutical Quality System" qui est un document relatif aux systèmes de gestion de la qualité. Basé sur la norme ISO 9001 version 2000, il décrit un modèle de système de gestion de la qualité devant être mis en place tout au long du cycle de vie d'un produit. L'ICH Q10 doit aussi permettre la mise en œuvre efficace des systèmes de gestion des risques qualité dont un modèle est décrit dans l'ICH Q9 "Quality Risk Management". [7] [8]

I.3.3 International Organization for Standardization

L'ISO est l'acronyme de "International Organization for Standardization" en anglais, traduit en français par "Organisation Internationale de Normalisation". Cette organisation non gouvernementale a pour objectif principal de coordonner et d'unifier les normes industrielles au niveau international. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques composés d'experts issus des secteurs industriels, techniques et économiques.

Dans le secteur pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de gestion de la qualité sont définies dans les séries ISO 9000:2000 et ISO 9000:2008, comprenant les normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004. [8][9]

• ISO 9000 "Systèmes de Management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire"

Cette norme définit le vocabulaire utilisé dans la norme ISO 9001 mais surtout les 8 principes qui sous-tendent le management de la qualité.

1. L'orientation client
2. Le leadership
3. L'implication du personnel
4. L'approche processus
5. Le management par approche système
6. L'amélioration continue
7. L'approche factuelle pour la prise de décision
8. Les relations mutuellement bénéficiaires avec les fournisseurs

• **ISO 9001 "Systèmes de management de la qualité – Exigences"**

Seule norme à pouvoir être utilisée à des fins de certification, elle fournit un ensemble d'exigences normalisées pour un SMQ. Elle définit comment établir, documenter et maintenir un système de management de la qualité efficace.

• **ISO 9004 "Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances"**

Cette norme décrit les éléments constitutifs d'un système de management de la qualité et fournit les lignes directrices de la démarche à mettre en œuvre permettant aux entreprises de réaliser des performances durables

La mise en place d'une démarche de gestion de la qualité vise à atteindre divers objectifs, tels que :

- Des enjeux économiques, tels que la fidélisation des clients, l'augmentation des parts de marché, la réduction des coûts liés à la non-qualité, la préservation des connaissances et des pratiques de l'entreprise, ainsi qu'une intégration plus efficace des nouveaux collaborateurs.
- Des enjeux commerciaux, notamment se démarquer des concurrents, conquérir et maintenir des marchés importants.
- Des enjeux humains et techniques, tels que la formation du personnel, l'intégration des nouveaux collaborateurs et l'opportunité de stimuler l'entreprise.
- Un autre enjeu possible est de répondre aux réglementations en vigueur.

I.3.4 Les pharmacopées

Le terme pharmacopée, qui signifie l'art de préparer les médicaments, désignait initialement des ouvrages recensant les plantes ainsi que les substances d'origine minérale ou animale ayant des propriétés thérapeutiques.

Aujourd'hui, les pharmacopées sont des ouvrages à caractère obligatoire qui décrivent les critères de pureté des matières premières utilisées dans la composition des médicaments, la formule et les modes de préparation des médicaments, les méthodes de contrôle pour garantir leur conformité à la libération sur le marché, ainsi que les différentes techniques d'identification.

I.3.5 Les normes

D'après l'ISO (International Organization for Standardization), une norme est définie de la manière suivante:

« C'est un document établi par consensus et approuvé par un organisme reconnu, qui fournit, pour des usages communément répétés, des règles, des lignes directrices ou des caractéristiques, pour des activités ou leurs résultats garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné ».

Il existe différents types de normes, qui sont:

- Les normes fondamentales: Elles réglementent les signes, les symboles, et la terminologie.
- Les normes de spécifications: Elles donnent des indications sur les caractéristiques et les performances qu'on peut attendre d'un produit ou d'un service.
- Les normes d'analyse et d'essais: Celles-ci déterminent les tests qu'on doit effectuer avant la sortie d'un produit ou d'un service.
- Les normes d'organisation: Ces dernières concernent le management de la qualité, et le processus qualité.

Les organismes de normalisation, nationaux ou internationaux, rédigent ces normes. Les plus connus sont:

- ISO: Organisation Internationale de Normalisation
- CEN: Comité Européen de Normalisation
- AFNOR : Agence Française de Normalisation
- ANSI : American National Standard Institute
- BSI : British Standards Institute

I.4 Concepts liés à la qualité dans l'industrie pharmaceutique

I.4.1 Assurance qualité

L'assurance qualité est une approche de gestion adoptée par les entreprises pharmaceutiques pour garantir la qualité des produits fabriqués. [10]

Selon la norme ISO 9000:2005, l'assurance qualité (AQ) est la "Partie du management de

la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites". Toutes activités ou actions ayant une possible influence sur la qualité du médicament doivent être englobées dans le concept d'AQ. C'est une discipline qui a pour but la prévention de la non-qualité plutôt que la détection. Elle permet également de repérer les dysfonctionnements occasionnels, de les corriger et d'éviter leur répétition. En prévenant une non-qualité et en corrigeant les dysfonctionnements décelés, l'AQ vise à garantir la production d'un produit de qualité grâce à la maîtrise de ses processus (actions et activités de l'entreprise). C'est à dire que pour avoir un produit de qualité, il faut maîtriser tous les domaines, de la conception au développement à l'achat de packaging, de matière, mais également l'organisation, le savoir-faire, le matériel et les compétences nécessaires à l'activité.[11]

L'assurance de la qualité c'est :

- Assurer la conformité et la qualité du produit
- Garantir l'homogénéité du lot
- Garantir la reproductibilité des fabrications
- Garantir l'historique et la traçabilité
- Assurer la sécurité du patient.
- Garantir les conditions de fabrication des médicaments, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis.

I.4.1.1 Les règles de l'assurance qualité

Les points majeurs de l'AQ sont planifier, faire, contrôler et agir, tout en gardant une trace de chaque action

Dans la pratique, l'assurance de la qualité obéit aux six règles suivantes [12].

1/Ecrire ce qu'il doit faire (procédures, plans qualité, manuel qualité);

2/Faire ce qu'on écrit.

3/Ecrire ce qu'on fait.

4/Garder la trace (traçabilité, archivage).

5/Vérifier ce qui est fait (audit, contrôle qualité).

6/Progresser (corriger, maintenir, améliorer, prévoir et organiser).

I.4.1.2 L'évaluation du système assurance qualité des médicaments

Les composantes de ce système sont constituées d'une chaîne de précautions qui sont

mises en place depuis la fabrication jusqu'à l'utilisation. Ce sont :

- Les règles de bonne pratique de fabrication (BPF).
- Les études de stabilité.
- Le contrôle de qualité des médicaments au laboratoire.
- Les règles de bonne pratique de stockage et de distribution.

Les règles de bonne pratique de dispensation et d'utilisation

- Le système d'organisation mondiale de la santé (OMS) de certification des produits pharmaceutiques

L'assurance qualité reste toutefois toujours composée de plusieurs facettes telles qu'elles sont illustrées dans la Figure I.3 :



Figure I.3 : Structure de l'Assurance Qualité des médicaments [13]

Chaque élément du système assurance qualité (SAQ) est indispensable à l'ensemble, son absence a pour conséquence la mise sur le marché d'un produit défectueux dont l'emploi pourrait avoir des conséquences plus ou moins graves voire fatales pour l'utilisateur.

Evaluer un système qualité, c'est apprécier son adéquation aux objectifs et son efficacité potentielle, d'après des critères reconnus de bonnes pratiques et d'efficacité. L'efficacité passée et présente, connue par l'ensemble d'information sur la qualité des produits, est un gage de l'efficacité futur si le système présente des bases solides et s'insère dans une dynamique

d'entreprise orientée vers l'amélioration plutôt que vers la stagnation.

Les moyens d'évaluation du SAQ peuvent être internes, tels que le suivi des anomalies, des validations, les auto-inspections et les audits de qualité.

L'auto inspection est une vérification sur le terrain visant à assurer que l'activité se déroule conformément aux textes. Elle est donc un constat d'écart. Elle peut prendre la forme d'une inspection formalisée ou de la présence de l'assurance qualité sur le terrain (audit permanent).

L'audit de qualité est par contre une opération programmée, à but plus prospectif. Il s'agit en effet d'une évaluation critique de tout ou partie d'un procédé. Cette opération s'applique soit à l'intérieur de l'entreprise, afin d'évaluer les rouages soit à l'extérieur de l'entreprise. Dans ce cas, on parle d'audit fournisseur qui est très important car pouvant déboucher sur une simplification des contrôles de réception, en créant un lien de confiance entre fournisseur et client. Il est à la base de systèmes de partenariat ou de coestimation. Les moyens d'évaluation peuvent aussi être basés sur des informations externes, obtenues par exemple grâce au suivi des réclamations, des retours, de la traçabilité.

Tous les moyens d'évaluation, qu'ils soient internes ou externes, permettent d'analyser le niveau atteint et de prendre les mesures nécessaires pour le maintenir et surtout l'améliorer.

L'audit de qualité peut porter sur un produit, un processus ou une procédure. L'audit produit (est surtout un contrôle technologique des performances du produit dans le temps) l'audit processus permet par contre de s'assurer que les conditions de bon fonctionnement d'un procédé sont assurées [12].



Figure I.4 : Eléments d'Assurance Qualité pour garantir la qualité des produits

Tableau I.1: La différence entre assurance qualité et contrôle qualité [12].

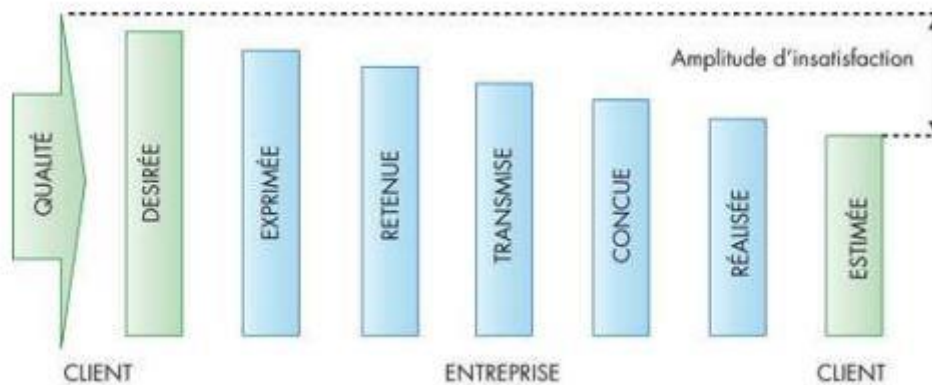
Contrôle qualité	Assurance qualité
<p>-</p> <p>Activité dont la mission est essentiellement d'accepter ou de refuser pour l'usage prévu l'objet quel'on vient de produire, c'est-à-dire Contrôler que la production est conforme aux normes du produit.</p> <p>-Le contrôle se préoccupe du présent : un objet, un lot a été produit et on doit vérifier qu'il est conforme aux normes, que le dossier de fabrication et les contrôles sont complets et satisfaisants</p>	<p>-C'est un système couplet qui englobe toutes les activités de l'entreprise en vue de prévoir, mettre en œuvre et d'améliorer les conditions de production et la qualité du produit</p> <p>-L'assurance est ce que l'on fait pour que dans le futur, l'objet, le lot soient de la qualité prévue</p> <p>.elle vise à rechercher les failles éventuelles du système et à améliorer la mise à jour de l'ensemble des pratiques et procédures</p>

Le contrôle qualité est une composante essentielle de la gestion de la qualité, qui englobe l'échantillonnage, les spécifications, les procédures de contrôle et d'organisation, la documentation et la libération de produits. Le but est de s'assurer que toutes les analyses requises ont été effectuées de manière appropriée, et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis répondent aux exigences de qualité avant leur mise en circulation.

I.4.2 Le système management de la qualité

La démarche qualité conduit à la mise en place d'une organisation adaptée : le système de management de la qualité.

Selon l'ISO, le système de management de la qualité est défini comme un système de management permettant d'orienter et de contrôler un organisme (ex. : entreprise) en matière de qualité ; le système de management est lui-même défini comme un système



permettant d'établir une politique et des objectifs et d'atteindre ces objectifs. [14]

Le but essentiel du Système de Management de la Qualité (SMQ) est d'atteindre l'efficacité en améliorant continuellement la performance et en satisfaisant les attentes des clients, du personnel et des fournisseurs. Afin d'assurer une performance durable selon la figure suivant.

Figure I.5 : Phase de l'orientation client [10]

I.4.2.1 Des principes de gestion de la qualité

Le SMQ doit se conformer aux 8 principes de gestion de la qualité suivants:

D'après la norme ISO 9000, les entreprises sont tributaires de leurs clients. Ainsi, le principe d'orientation client vise à identifier et comprendre les besoins et les attentes des clients et à les communiquer en interne. Pour cette raison, les systèmes de gestion de la qualité doivent intégrer la notion d'orientation client. [13] [15]

- L'orientation client :

L'identification, la compréhension et la communication des attentes et des exigences des

clients en interne permettent de mettre en place ou d'adapter les processus de l'entreprise afin de répondre efficacement à ces attentes.

La seconde étape de l'orientation client consiste à mesurer la satisfaction ou l'insatisfaction des clients, afin d'identifier les erreurs, les lacunes dans les processus, les méthodes, etc. et de les améliorer. L'objectif final est de réduire au minimum le niveau d'insatisfaction. [16]

- Le leadership :

Ce principe est destiné à la direction et est essentiel pour définir les contours du SMQ. La direction doit faire preuve d'implication et d'engagement en établissant une politique qualité et en fixant des objectifs réalisables et motivants.

La direction peut démontrer son implication dans le système en établissant une politique qualité claire, en s'assurant que tous les employés comprennent la démarche et les objectifs et y adhèrent. En fixant des objectifs qualité, la direction peut également impliquer et responsabiliser tous les employés de l'entreprise.

- Implication du personnel :

Pour assurer le succès de l'entreprise, il est essentiel que le personnel soit complètement impliqué. Les employés doivent être motivés, engagés et fiers de leur travail et de leur appartenance à l'entreprise. Il est important de mettre en avant le rôle crucial qu'ils jouent et leur contribution à la réalisation des objectifs et à l'amélioration continue.

Afin d'atteindre les objectifs fixés, les employés doivent être responsabilisés et encouragés à répondre rapidement et efficacement aux problèmes éventuels, ce qui contribue à la satisfaction de leurs attentes et à l'amélioration continue de leurs compétences.

- L'Approche processus :

Un processus est « un ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie ». Toutes les entreprises possèdent un ensemble de processus (figure I.6), mais ils sont plus ou moins bien identifiés et utilisés d'une entreprise à l'autre.[15]

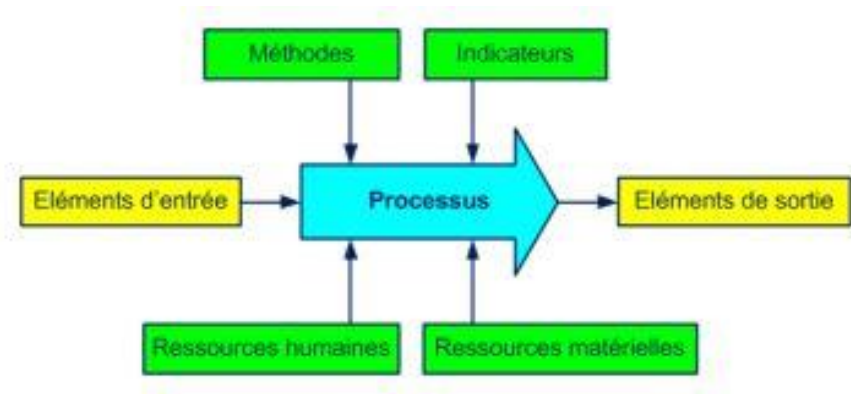


Figure I.6 : Vue d'une approche processus

C'est pourquoi il est important d'utiliser une approche par les processus, pour permettre de déterminer les responsabilités, et les compétences nécessaires à l'atteinte des objectifs en déterminant les éléments qui doivent entrer et sortir du processus. Points importants car ils permettent de définir le niveau de ressources nécessaires tant du point de vue du personnel, des finances, des installations, des équipements, des techniques, des méthodes et des contrôles à leur allouer.

C'est ce qui revient à utiliser la méthode des 5 M :

- Main d'œuvre : compétence et savoir-faire nécessaires au fonctionnement
- Méthodes : méthodes utilisées (réunions, procédures, instructions...),
- Matériel : infrastructures, matériels, machines...,
- Milieu : environnement nécessaire ; température, pressions...
- Matière : se réfère aux matières premières utilisées dans le processus de fabrication d'un produit.

- Management par approche système :

L'objectif est de coordonner les processus de manière à ce qu'ils fonctionnent ensemble de manière cohérente afin d'atteindre les objectifs fixés par la direction. Pour y parvenir, il est nécessaire d'identifier et de comprendre les interactions entre les différents processus.

Cette approche globale et transversale prend en compte les besoins et les attentes pour structurer et formaliser l'ensemble des processus.

- Amélioration continue :

Armand V. FEIGENBAUM dit « La qualité, ce n'est pas une réparation rapide ou temporaire, c'est un processus d'amélioration continue » . Le principe d'amélioration continue est le principal objectif de l'entreprise, car le but est de toujours faire mieux

L'amélioration continue de chaque processus au sein de l'entreprise est essentielle. Pour cela, l'utilisation du cycle PDCA (Plan-Do-Check-Act) ou roue de Deming est recommandée. Ce cycle permet de mettre en place une démarche itérative pour identifier, exécuter, évaluer et ajuster les actions d'amélioration. En adoptant cette approche, l'entreprise assure une amélioration continue de ses processus et de sa performance globale.[17]

Une manière efficace de fonctionner pour la mise en place d'une amélioration est de suivre le mode de fonctionnement du cycle PDCA (ou roue de Deming) :

- Plan : Planifier les actions à réaliser, les ressources nécessaires, les outils...
- Do : Réaliser le produit, l'action comme planifié dans la première étape
- Check : Mesurer que l'objectif planifié est atteint
- Act : agir sur les non conformités (actions correctives) et les risques identifiés (actions préventives)

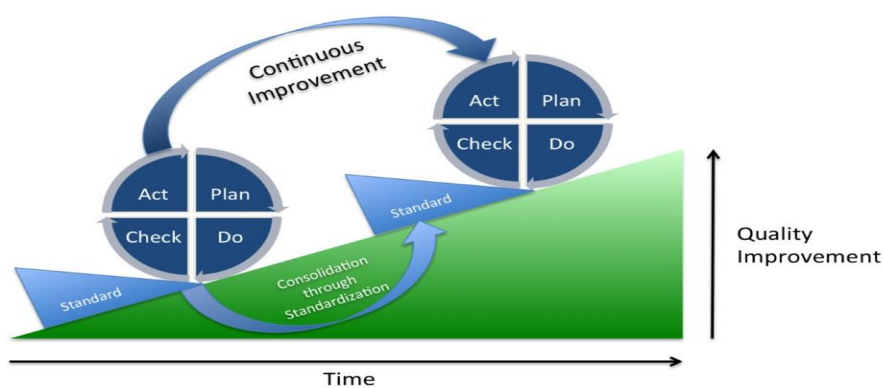


Figure I.7: Roue de Deming

- Approche factuelle pour la prise de décision

Pour prendre des décisions justes et objectives, il est essentiel que l'information utilisée soit factuelle et que toute interprétation ou supposition soit évitée. Il est également important que cette information soit accessible à tous ceux qui en ont besoin et qu'elle soit

stockée sur des supports adaptés. En résumé, la prise de décision efficace repose sur des informations disponibles, vérifiées, fiables et précises.

- Relations mutuellement bénéfiques

La relation entre une entreprise et ses fournisseurs est essentielle car l'entreprise est dépendante de ces derniers. Ainsi, il est important que la collaboration entre les deux parties soit maximale et mutuellement bénéfique. Une relation client-fournisseur réussie doit être basée sur une approche gagnant-gagnant. Pour y parvenir, il est nécessaire de comprendre les intérêts de chaque partenaire, de définir clairement les obligations de chacun et d'évaluer régulièrement leurs performances.

I.4.3 Le manuel qualité

Le manuel qualité représente le document fondamental dans la conception et la mise en place d'un système d'assurance qualité. Il s'agit d'un dossier qui rassemble les informations relatives à la démarche qualité adoptée par l'entreprise, incluant une présentation de celle-ci. Il ne se limite pas à un simple document administratif, mais est avant tout un outil de communication interne et externe. En effet, il doit être élaboré dans un souci de clarté et d'accessibilité pour permettre une bonne compréhension de la démarche de qualité de l'entreprise, tant en interne qu'en externe. [18]

L'élaboration du manuel qualité est une étape obligatoire et systématique dans la mise en place d'un système d'assurance qualité. Son absence peut constituer une non-conformité. Toutefois, ce document est évolutif et stratégique, et doit être régulièrement mis à jour pour suivre l'amélioration continue de la politique qualité de l'entreprise. En effet, ces derniers temps, la prise en compte des enjeux environnementaux, de développement durable et de responsabilité sociétale de l'entreprise a pris une place de plus en plus importante. Ainsi, le manuel qualité devient un véritable outil stratégique de progression et de développement au service de l'entreprise. [18]

I.4.3.1 Description du manuel qualité

L'entreprise est libre de définir la présentation et la structure du manuel qualité. Dans ce contexte, il est conseillé d'optimiser le travail fourni pour son élaboration et de le diffuser largement auprès des différentes parties prenantes de l'entreprise, tels que les clients, les

prospects et les fournisseurs, ainsi qu'en interne auprès des collaborateurs. Le manuel qualité peut prendre différentes formes, telles qu'un document papier, une affiche ou un site web, offrant ainsi une grande flexibilité pour sa conception et sa diffusion. [18]

Les entreprises de petite taille auront un seul manuel qualité alors qu'une entreprise internationale pourra avoir besoin de plusieurs manuels au niveau mondial, national ou régional et d'une hiérarchisation de la documentation plus complexe. [18]

I.4.3.2 Typologie

Nous pouvons avoir en fait deux types de manuel qualité :

- Le manuel management de la qualité : qui est un document énonçant la politique qualité et décrivant le système qualité d'un organisme en vue d'une utilisation interne seulement, et pouvant contenir des informations d'ordre confidentiel,
- Le manuel assurance de la qualité : qui est un document énonçant la politique qualité et décrivant le système qualité d'un organisme, qui peut être utilisé à des fins externes, et qui ne devrait contenir aucune information d'ordre confidentiel et peut être utilisé pour les clients et les auditeurs tierce partie.

I.4.3.3 Contenu du manuel qualité

Bien qu'aucune structure ou présentation ne soit exigée pour les manuels qualité, ceux-ci devraient exposer la politique qualité, les objectifs et les procédures applicables de l'organisme de manière claire, précise et complète, et ce, avec une rédaction simple et concise. Le manuel qualité fournira les bases documentaires pour auditer les systèmes qualité, présentera le système qualité, et démontrera sa conformité à la norme modèle. [19]

Le manuel qualité peut :

- Être une compilation directe des procédures du système qualité.
- Être un regroupement ou une partie des procédures du système qualité.
- Être une série de procédures relatives à des installations ou des applications spécifiques.
- Comporter plusieurs documents ou niveaux.
- Comporter un document principal commun et des annexes modulées.
- Être unique ou non.
- Présenter de nombreuses autres variantes éventuelles en fonction des besoins de l'organisme.

II.1 Définition de l'anomalie

Les anomalies dans l'industrie pharmaceutique peuvent être définies comme des événements ou des situations qui se produisent en dehors des limites normales ou attendues du processus de fabrication, et qui peuvent entraîner des conséquences négatives pour la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament. [20]

Elles peuvent être internes, comme les anomalies qualité identifiées lors d'audits internes, ou externes, telles que les réclamations signalées lors d'inspections menées par les autorités. Les anomalies qualité sont les plus fréquentes parmi toutes les anomalies répertoriées sur un site. D'autres types d'anomalies, comme les problèmes environnementaux, de sécurité ou d'hygiène, sont gérés par les services HSE. En outre, les entreprises peuvent également être confrontées à des anomalies financières ou logistiques. Les anomalies qualité se manifestent lorsqu'il y a un écart imprévu dans une procédure ou un document écrit pendant la production ou le contrôle. Elles peuvent également résulter d'une non-conformité à des spécifications approuvées ou de la défaillance de systèmes liés aux BPF.

II.2 Classification des anomalies

Il existe plusieurs façons de classer les anomalies dans l'industrie pharmaceutique, mais l'une des classifications les plus courantes est basée sur l'origine de l'anomalie. Voici une liste des principales catégories d'anomalies dans l'industrie pharmaceutique

II.2.1. Classification selon leur origine

- **Anomalies liées aux matières premières** : Ces anomalies sont liées aux matières premières utilisées dans la fabrication des médicaments, telles que les ingrédients actifs, les excipients, les matériaux d'emballage, etc. Elles peuvent être dues à une contamination, une mauvaise qualité, une mauvaise manipulation ou une mauvaise conservation des matières premières.
- **Anomalies liées à la fabrication** : Ces anomalies sont liées au processus de fabrication des médicaments, telles que les erreurs de dosage, les problèmes de mélange, les problèmes de stérilisation, les erreurs de remplissage, etc.
- **Anomalies liées aux équipements** : Ces anomalies sont liées aux équipements utilisés dans la fabrication des médicaments, tels que les machines de production, les instruments de mesure, les outils de nettoyage, etc. Elles peuvent être dues à des problèmes de maintenance, des défaillances techniques, des erreurs de calibrage, etc.
- **Anomalies liées au personnel** : Ces anomalies sont liées aux travailleurs de l'industrie pharmaceutique, tels que les opérateurs de production, les techniciens, les superviseurs, les ingénieurs, etc. Elles peuvent être dues à un manque de formation, une erreur humaine, une négligence, une mauvaise supervision, etc.
- **Anomalies liées aux procédures** : les anomalies liées aux procédures font référence à des écarts, des erreurs ou des défaillances dans les processus de fabrication pharmaceutique, qui peuvent affecter la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits finis. Ces anomalies peuvent être causées par des erreurs humaines, des défaillances de l'équipement, des erreurs de documentation ou d'autres facteurs liés à la mise en œuvre des procédures de fabrication.[20]

Les anomalies liées aux procédures peuvent avoir des conséquences graves, notamment la contamination des produits finis, la perte de l'efficacité du médicament, la mise en danger de la santé des patients, ainsi que des problèmes de conformité réglementaire et de réputation pour les entreprises pharmaceutiques.

- **Anomalies liées aux fournisseurs** : Ces anomalies sont liées aux fournisseurs de matières premières, d'équipements, de services, etc. Elles peuvent être dues à une

mauvaise qualité des fournitures, à des retards de livraison, à des problèmes de conformité, etc.

Il convient de noter que ces catégories ne sont pas mutuellement exclusives et qu'une anomalie peut être due à plusieurs facteurs simultanément. La classification de l'anomalie selon son origine peut aider à identifier les causes sous-jacentes et à mettre en place des mesures préventives pour éviter que l'anomalie ne se reproduise à l'avenir.

II.2.2 Classification selon le type d'anomalie

Il existe différents types d'anomalies dans l'industrie pharmaceutique, voici quelques exemples :

- **Anomalies de qualité** : Des défauts de fabrication peuvent entraîner des anomalies de qualité dans les médicaments, telles que des impuretés, des variations de dosage, des contaminations et des problèmes de stabilité.
- **Anomalies de sécurité** : Des erreurs de fabrication, des problèmes de conception ou des défauts de matériaux peuvent entraîner des anomalies de sécurité dans les médicaments, telles que des risques pour la santé et la sécurité des patients, tels que des effets secondaires graves ou des réactions allergiques.
- **Anomalies réglementaires** : Des infractions réglementaires peuvent se produire lors de la production, de la distribution et de la commercialisation de médicaments, telles que le non-respect des normes de qualité, des pratiques commerciales déloyales, ou des non-conformités aux exigences réglementaires.

II.2.3 Classification des anomalies pharmaceutiques selon leur fréquence

- **Anomalies fréquentes** : Il est fréquent de rencontrer ces anomalies dans l'industrie pharmaceutique, et elles se produisent régulièrement. Elles englobent des erreurs de documentation, des erreurs dans les processus de fabrication, des défauts de conception, des erreurs de stockage, des problèmes de communication et des erreurs d'étiquetage. [21]
- **Anomalies peu fréquentes** : Ces anomalies sont rares mais peuvent avoir des conséquences graves sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Elles peuvent inclure des erreurs de dosage, des contaminations, des problèmes de stabilité, des erreurs de fabrication et des erreurs de documentation plus graves. [21]

II.2.4 Classification des anomalies selon leur gravité

- **Anomalies mineures** : Ces anomalies sont considérées comme relativement mineures et n'ont généralement pas de conséquences graves sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit pharmaceutique. Les exemples d'anomalies mineures peuvent inclure des erreurs de documentation mineures, des erreurs de formatage de rapport, des erreurs de saisie de données mineures, etc.[21]
- **Anomalies majeures** : Ces anomalies ont un impact significatif sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit pharmaceutique et nécessitent une intervention immédiate pour minimiser les risques pour les patients.
- **Anomalies critiques** : Ces anomalies ont un impact extrêmement grave sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit pharmaceutique et peuvent entraîner des risques pour la vie des patients. Les exemples d'anomalies critiques peuvent inclure des erreurs de fabrication graves, des contaminations importantes, des erreurs de dosage critiques.

II.3 Les anomalies au laboratoire ou les résultats hors spécification

« Tous les résultats suspects qui ne sont pas conformes aux spécifications ou aux critères d'acceptation établis dans les dossiers d'enregistrement dans les Pharmacopées»

Les résultats hors spécification (OOS) comme des résultats de tests qui se situent en dehors des spécifications approuvées ou des limites d'acceptation pour un produit pharmaceutique donné. Ces résultats sont considérés comme anormaux ou inattendus, car ils ne correspondent pas aux résultats attendus pour le produit en question. Les résultats hors

spécification peuvent être causés par des erreurs de mesure, des erreurs de procédure, des problèmes de qualité de l'équipement ou d'autres facteurs.[22]

II.3.1 La différence entre les résultats OOS (Out Of Specification) et OOE (Out Of Expectation) et OOT (Out of Trend)

Les OOS se produisent lorsque les résultats d'un test se situent en dehors des spécifications définies pour un produit. Cela signifie que le produit ne répond pas aux critères de qualité requis et peut être considéré comme défectueux. Les OOS peuvent être causées par divers facteurs tels que des erreurs de mesure, des fluctuations dans les conditions de fabrication ou des variations dans les matières premières.

Les OOE, en revanche, ne dépassent pas les limites spécifiées, mais ne répondent pas aux attentes en matière de performance ou de qualité. Cela signifie que le produit peut être considéré comme ne répondant pas aux critères de qualité requis même s'il reste dans les spécifications.

Les OOT Résultat dépendant du temps qui se situe en dehors d'un intervalle de prédiction ou qui ne respecte pas un critère de contrôle statistique du processus. Une tendance est une séquence de procédures temporelles, par ex. Pour la fabrication de différents lots d'un produit. [23][24] [25]

II.3.2 Gestion des résultats hors spécifications dans les laboratoires pharmaceutiques

La gestion des résultats hors spécifications dans les laboratoires pharmaceutiques est essentielle pour garantir la qualité des produits pharmaceutiques. Les étapes clés de la gestion des résultats hors spécification comprennent :

- Notification immédiate : Tout résultat hors spécification doit être signalé immédiatement au personnel concerné, y compris les superviseurs et les responsables de la qualité.
- Évaluation de l'impact : Le laboratoire doit évaluer l'impact potentiel du résultat hors spécification sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit pharmaceutique.
- Investigation : Le laboratoire doit procéder à une enquête approfondie pour déterminer la cause du résultat hors spécification. Cela peut inclure des répétitions de tests, des examens de l'équipement, des inspections de la chaîne de production, etc.

- Plan d'action : Le laboratoire doit élaborer un plan d'action pour résoudre le problème identifié. Cela peut inclure des ajustements de l'équipement, des modifications des procédures de production, des examens du personnel, etc.
- Documentation : Toutes les étapes de l'investigation et du plan d'action doivent être correctement documentées pour une traçabilité et une transparence appropriée.

II.4 Méthodologie de la gestion des anomalies

La gestion des anomalies fait partie intégrante du processus d'amélioration continue de la qualité dans les industries, y compris dans l'industrie pharmaceutique. Il s'agit de détecter, analyser et corriger tout écart entre les performances attendues et les performances réelles.

La gestion des anomalies peut être appliquée à différentes étapes du processus de production pharmaceutique, telles que la fabrication, la distribution, l'entreposage, le transport et l'utilisation des produits pharmaceutiques. Les anomalies peuvent être causées par des facteurs tels que des erreurs humaines, des défaillances de l'équipement, des variations des matières premières, des procédures inadéquates.[26]

II.4.1 Les étapes de gestion des anomalies

- Détection du problème : L'anomalie est identifiée par le personnel de production, les utilisateurs finaux, les contrôles qualité ou par tout autre moyen de détection.
- Description du problème : L'anomalie est décrite en détail, y compris sa nature, sa fréquence, sa gravité, son impact sur les produits et les processus, etc.
- Analyse des écarts : Les écarts entre les performances attendues et les performances réelles sont analysés, en utilisant des outils statistiques et des méthodes d'analyse de données.
- Identification des causes potentielles : Les causes potentielles de l'anomalie sont identifiées, en utilisant des techniques d'analyse telles que les 5 pourquoi, l'analyse de Pareto, etc.

- Identification de la cause racine (Root Cause) : La cause racine de l'anomalie est identifiée, c'est-à-dire la cause profonde qui explique l'apparition de l'anomalie. Cette étape est cruciale pour éviter que l'anomalie ne se reproduise.
- Décision qualité : Sur la base de l'analyse des causes potentielles et de la cause racine, une décision qualité est prise pour déterminer la gravité de l'anomalie, les risques pour la sécurité des patients et la qualité du produit, et les actions correctives à mettre en place.
- Définition de la solution la plus adaptée : Une fois la décision qualité prise, la solution la plus adaptée est définie, en utilisant des techniques d'analyse telles que l'analyse de faisabilité, l'analyse de coûts et avantages, etc.
- Mise en œuvre de la solution : La solution est mise en œuvre, en suivant un plan d'action défini, en collaboration avec les parties prenantes concernées.
- Mesure de l'efficacité de la solution : L'efficacité de la solution est mesurée, en utilisant des indicateurs de performance pertinents, afin de s'assurer que l'anomalie a été résolue de manière satisfaisante et qu'elle ne se reproduira pas.

En résumé ces étapes dans la figure suivant :

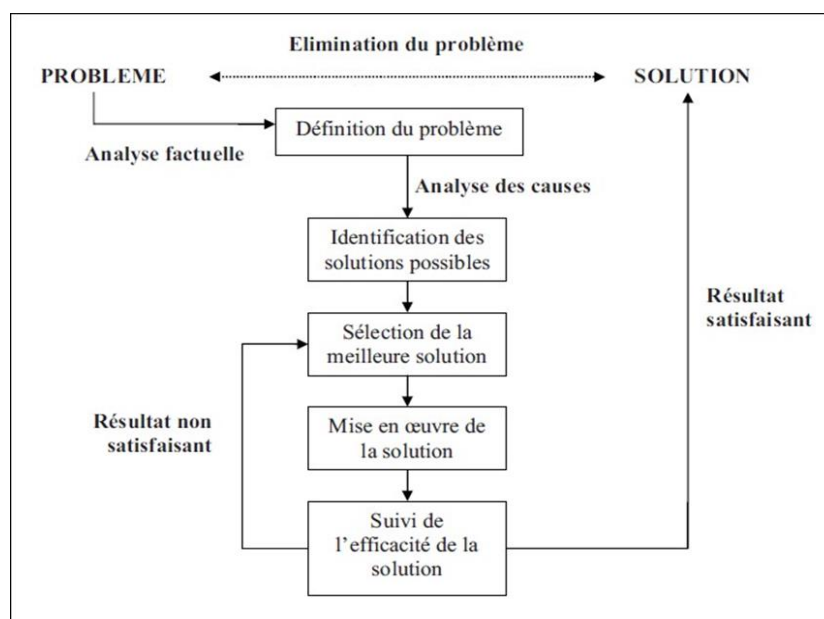


Figure II.1: Schéma de la méthode de résolution de problème.

Ces étapes peuvent s'intégrer dans une démarche DMAIC (Define, Measure, Analyze, Improve and Control), présentée dans la Figure II.2 :

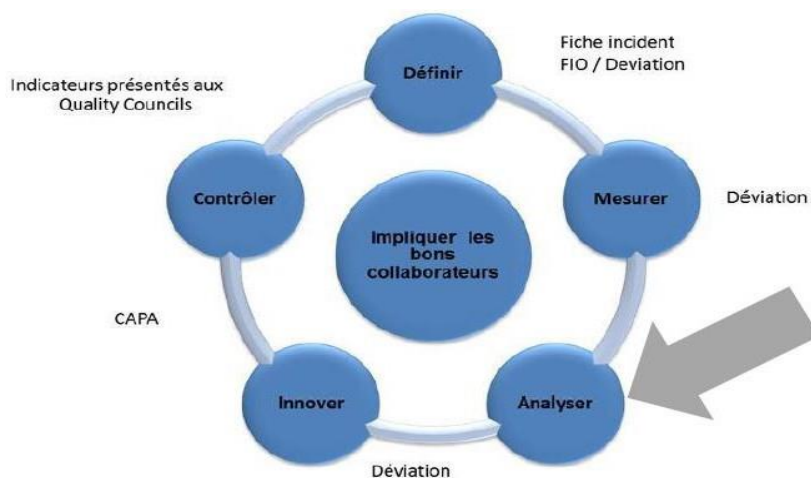


Figure II.2 : Démarche DMAIC de résolution de problème

II.5 Procédure de l'investigation des anomalies

L'investigation est une enquête qu'on doit faire quand on constate un incident ou une non-conformité. Ceci nécessite une étude d'impact qui amène à une décision.

Selon les BPF « Tous les écarts dans le procédé et tous les défauts observés dans le produit sont documentés et font l'objet d'investigations approfondies »

Dans l'industrie pharmaceutique, l'investigation est définie comme une enquête approfondie et documentée pour déterminer les causes racines des anomalies, des incidents et des déviations.

La première étape consiste à recueillir des faits pour décrire clairement le problème afin de pouvoir le qualifier par la suite. Ensuite, il convient de rechercher la cause racine ou la cause première, qui comprend tous les facteurs ayant contribué à créer la déviation qualité et le résultat non désiré qui en a résulté.

II.5.1 Questionnaire

Le questionnaire est l'un des outils de base de la qualité. Il permet la collecte "sur le terrain" de toutes les informations nécessaires pour l'exploitation simple et rapide de celles-ci. C'est un outil de diagnostic qui est élaboré en fonction du but recherché : recueil

de données ou enquête.

Les questions ne doivent pas être ambiguës, la réponse attendue est :

- Une affirmation/une négation.
- Une valeur, une observation.
- Un choix parmi plusieurs propositions.

II.5.2 QQQQCP

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

Cet acronyme correspond aux initiales des questions auxquelles on doit répondre :

Tableau II.1 : Tableau explicatif de l'outil QQQQCP

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

Comment ?	-Comment s'est produit le problème ? -Avec quoi ?
Pourquoi ?	-Dans quel but ?

II.5.3. Brainstorming

Le brainstorming ou remue-méninges est une technique de résolution créative de problème. Elle permet de poser le problème et de rechercher des solutions grâce à un recoupement d'idées effectué par un groupe de travail (4 à 12 personnes, choisies de préférence dans plusieurs disciplines) sous la direction d'un animateur. Le maximum d'idées devra être exprimé et noté sur un tableau (paper-board) visible de tous. [27]

Les principes clés du brainstorming sont la suspension du jugement et la recherche d'une grande diversité d'idées. Il est important de ne pas critiquer, d'encourager la libre expression, de rebondir sur les idées et de générer un maximum d'idées sans imposer les siennes.

Pendant la phase de production et de stimulation mutuelle, les idées absurdes sont encouragées pour favoriser la participation des participants les plus réservés. L'absence de critiques est essentielle pour inclure toutes les idées.

La formation d'un petit groupe avec un animateur, la clarification du sujet, la collecte des idées par échange verbal ou écrit, et l'exploitation des idées par regroupement thématique sont les étapes clés du processus de brainstorming.

II.5.4 Les 5 Pourquoi

Cet outil permet d'approfondir la recherche des causes d'un problème et d'identifier la cause fondamentale à l'origine de celui-ci. Cette méthode repose sur l'utilisation répétée de la question "Pourquoi" cinq fois.

Le brainstorming ou la méthode 5M sont utilisés pour énumérer les causes potentielles d'un problème. Les causes les plus plausibles sont sélectionnées et testées sur le terrain pour vérifier si elles sont effectivement à l'origine du problème.

II.5.5 Diagramme d'Ishikawa

Cet outil, également connu sous le nom de diagramme de causes et effets ou diagramme en "arêtes de poisson", permet d'identifier les causes d'un problème et d'évaluer leur impact.

La résolution de problème consiste à visualiser de manière structurée, à l'aide d'un graphique arborescent, toutes les causes possibles qui génèrent ou pourraient générer l'effet observé. Le problème est défini en termes d'effet, correspondant à une non-conformité. On utilise l'approche des 5M, qui représente toutes les ressources potentielles d'un processus et qui peuvent être à l'origine de la non-conformité (Matières, Matériel, Méthodes, Milieu, Main d'œuvre). Pour chaque catégorie, il convient de noter les causes et les sous-causes. [28]

Il permet:

- D'identifier les multiples causes possibles pour un problème.
- De hiérarchiser et d'organiser les causes.

Ces causes sont regroupées par famille autour des 5M:

- Main d'œuvre: exécutants, services.
- Matériels: équipements, machines, locaux.
- Milieu: environnement physique et humain, condition de travail, aspect relationnel.
- Matières: consommables, éléments à transformer dans le processus.
- Méthodes: correspond à la façon de faire (instructions, procédures).

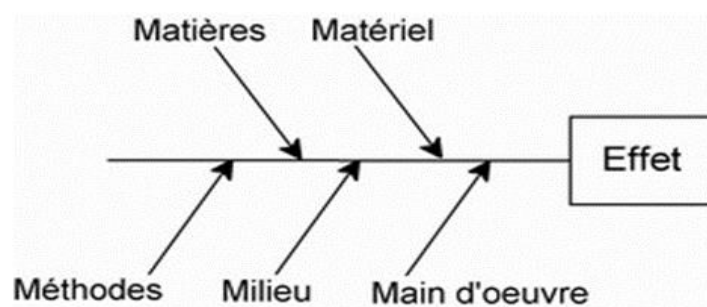


Figure II.3 :Schéma d'un diagramme d'Ishikawa (diagramme cause-effet)

II.5.6 Méthodologie de la Root Cause Analysis

La Root Cause Analysis, ou analyse de la cause racine, est une méthodologie qui vise à identifier la cause profonde d'un problème (anomalie, réclamation, résultats hors spécification, etc.) afin de mettre en place des actions correctives et préventives efficaces

et durables pour éviter sa récurrence. La recherche de la cause racine est une étape essentielle pour déterminer les mesures appropriées à prendre.

La méthodologie de la Root Cause Analysis peut être divisée en cinq étapes principales, présenter dans la figure II.4

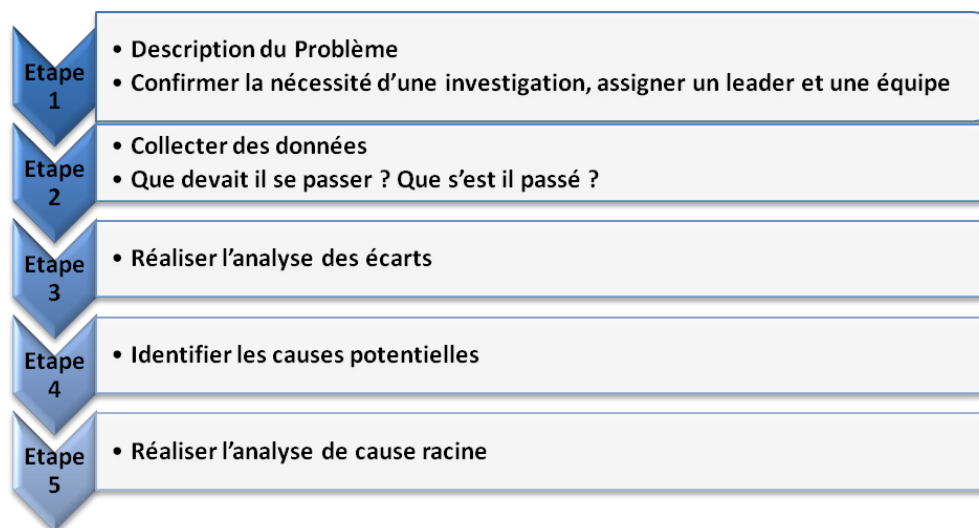


Figure II.4 : les étapes de Root Cause Analysis

II.6 Mise en place d'un plan d'action

Le traitement initial d'une anomalie est crucial pour évaluer son impact sur le produit et mettre en place des mesures immédiates visant à assurer la sécurité du produit. Cependant, ce traitement peut ne pas suffire, ce qui peut nécessiter la mise en place d'un plan d'action plus complet. Ce plan d'action englobe l'ensemble des CAPA (Corrective and Preventive Actions) liées à la déviation, qui doivent être mises en œuvre pour résoudre de manière approfondie le problème.

Les CAPA sont des outils essentiels de gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique. Ils permettent d'identifier, d'analyser et de résoudre les problèmes et les non-conformités dans les processus de fabrication et les produits pharmaceutiques. Les CAPA comprennent des actions correctives, qui visent à éliminer les causes profondes des

non-conformités existantes, ainsi que des actions préventives, qui visent à éviter la récurrence de non-conformités similaires à l'avenir.

Il existe différents niveaux d'actions pour les CAPAs:

- **Une correction:** action prise pour éliminer un non-conformité détectée.
- **Une action corrective:** action prise pour éliminer la cause d'un non-conformité détectée ou une situation indésirable pour prévenir sa récurrence.
- **Une action préventive:** action prise pour éliminer la cause d'un non-conformité potentielle ou une situation potentiellement indésirable pour prévenir son occurrence.

La recherche de CAPAs est fonction du niveau de la déviation, de l'existence d'actions similaires, des ressources et des difficultés de réalisation.

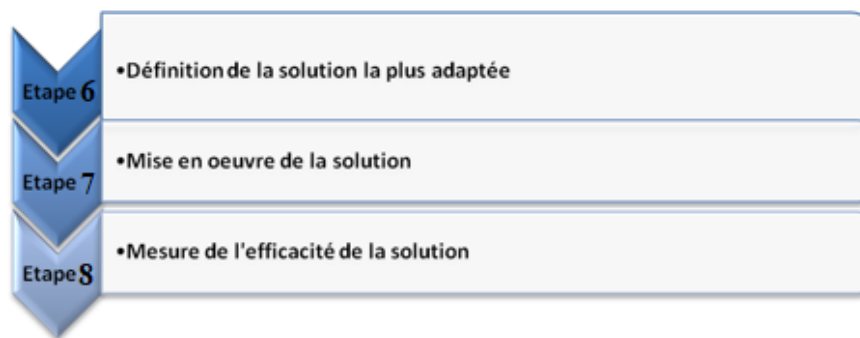


Figure II.5 : les étapes d'un CAPA

Les 3 étapes sont nécessaires pour la réalisation d'un CAPA issu d'un RCA. Ces étapes seront décrites par la suite, montrant la nécessité de coordination des différents acteurs.

Un CAPA correspond aux étapes « Innover » pour l'implémentation des solutions et « Contrôler » pour la partie mesure de l'efficacité de la démarche DMAIC. est représenté dans la figure II.6



Figure II.6 : Démarche de résolution de problème-CAPA

II.7 Mesure de l'efficacité

Une revue d'efficacité consiste en une évaluation de l'efficacité des mesures correctives et préventives mises en place pour empêcher la répétition d'une déviation. Pour réaliser cette revue, il est nécessaire d'identifier, de mettre en place et de suivre des paramètres permettant de mesurer l'efficacité de ces mesures.

Une fois que les actions correctives et préventives ont été mises en place, il est crucial de vérifier leur efficacité à une période de temps prédéfinie (généralement 3 à 6 mois après la mise en place des mesures, ou après 10 lançements de processus aboutissant au problème). Cette phase finale du processus CAPA est souvent négligée par les entreprises pharmaceutiques, qui pensent que la simple réflexion sur les mesures à prendre est suffisante pour garantir leur efficacité une fois mises en place. Il est fréquent que les entreprises confondent cette étape avec celle de la vérification de la mise en œuvre effective des mesures.

Cependant, il est important de comprendre que l'investigation peut avoir conduit à une identification incorrecte de la cause racine ou que les actions correctives et préventives identifiées n'étaient pas les plus appropriées. Dans ces cas, seul un suivi de l'efficacité des mesures permettra de déterminer leur effet positif ou non, et de remettre en question le processus CAPA s'il n'a pas été efficace et de le reprendre en conséquence. [29]

II.8 Maîtrise des changements « change controle »

Selon l'annexe 15 du guide communautaire des BPF et le guide des PBF édition 2007/lbis, la maîtrise des changements est "un système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure".[30][31]

La maîtrise des changements est un processus formel et systématique visant à évaluer les changements proposés ou déjà réalisés qui pourraient avoir un impact sur la qualité du produit ou du processus de fabrication. L'objectif de ce processus est de s'assurer que les modifications apportées ne compromettent pas la sécurité, la qualité, l'efficacité ou l'intégrité du produit final ou des processus de fabrication.

II.8.1. Classification

On peut distinguer trois types de changements en fonction de leur impact :

- **Les changements mineurs** : ils n'affectent ni la qualité du produit ni la reproductibilité du processus. Généralement, ils ne requièrent pas de validation réglementaire, mais dans certains cas, il est recommandé de notifier les autorités compétentes. [32][33]
- **Un changement majeur** : est un changement qui affecte les parties critiques d'un système, comme les utilités, les équipements, les produits, les procédures ou les processus. Il peut avoir un impact sur la qualité du produit et la reproductibilité du processus. Ce type de changement nécessite l'autorisation des autorités réglementaires et une requalification ou une revalidation. [32][33]

Il y a d'autres types de modifications courantes dans l'industrie pharmaceutique :

- **Changement liés aux infrastructures** : Il s'agit de tout changement apporté aux installations physiques telles que les bâtiments, les équipements, les services publics, etc.
- **Changements liés au procédé** : Ces modifications peuvent être liées aux procédés de fabrication, aux équipements ou aux locaux. Elles sont réalisées suite à des corrections ou des améliorations dans le but d'optimiser les procédés. [34]

- **Modifications analytiques :** Les modifications analytiques font référence à tout changement apporté aux méthodes d'analyse utilisées pour tester la qualité et la sécurité des médicaments.
- **Changements liés aux matières premières et aux articles de conditionnement :**

Peuvent être apportées à ces éléments pour différentes raisons, telles que les changements de réglementations, les problèmes de qualité, la disponibilité des matières premières ou la nécessité d'améliorer l'efficacité de la production.

II.8.2 Les causes du changement

Il y a plusieurs raisons qui peuvent entraîner un changement contrôlé dans un système, un produit ou un processus, parmi lesquelles :

- Amélioration continue : Les entreprises cherchent toujours à améliorer leurs produits, processus ou systèmes pour augmenter leur efficacité, leur qualité ou leur sécurité.
- Évolution des besoins : Les besoins des clients, les exigences réglementaires ou les nouvelles technologies peuvent entraîner des changements dans les produits ou les processus existants.
- Défaillance ou panne : Les défaillances, les pannes ou les erreurs peuvent entraîner des modifications dans les processus ou les systèmes pour les corriger et les améliorer.
- Changements de personnel : Les changements de personnel, tels que le départ ou l'arrivée de membres clés de l'équipe, peuvent entraîner des changements dans les processus ou les systèmes pour assurer la continuité et la qualité des activités.

En général, tout changement potentiel doit être évalué pour déterminer s'il doit être contrôlé et comment il doit être géré pour assurer la sécurité, la qualité et la conformité réglementaire.

II.8.3 Types d'actions à mettre en place dans le change contrôlé

Le processus de Change Control en industrie pharmaceutique doit suivre ces étapes pour garantir que tout changement est mis en place de manière efficace et en toute sécurité, avec un impact minimal sur la qualité, l'efficacité, la sécurité et l'innocuité du produit fini.

➤ Les étapes du processus de Change Control comprennent :

- Evaluer l'impact du changement proposé sur la qualité, l'efficacité, la sécurité et l'innocuité du produit fini.
- Evaluer l'équivalence du changement des installations, équipements, processus de fabrication et du transfert technique.
- Evaluer l'impact du changement de spécifications et/ou méthodes d'analyse de tous les produits utilisés.
- Déterminer les actions appropriées avant d'instaurer le changement.

L'intelligence artificielle (IA) et les systèmes experts sont deux approches informatiques distinctes pour résoudre des problèmes. L'IA vise à imiter l'intelligence humaine en utilisant des techniques comme l'apprentissage automatique, tandis que les systèmes experts se basent sur des connaissances spécialisées pour résoudre des problèmes

spécifiques. L'IA est plus généraliste, tandis que les systèmes experts offrent une expertise pointue dans un domaine précis.

III.1 L'Intelligence Artificielle et le Système Expert

III.1.1 L'Intelligence Artificielle

III.1.1.1 Définition

"L'intelligence artificielle consiste à étudier comment créer des agents qui effectuent des tâches qui requièrent de l'intelligence lorsqu'elles sont accomplies par des êtres humains." [35]

Cette définition met l'accent sur la capacité des agents à effectuer des tâches qui sont généralement considérées comme nécessitant de l'intelligence humaine, telles que la reconnaissance de la parole, la compréhension du langage naturel, la planification, la prise de décision et la résolution de problèmes complexes. Les agents peuvent être des machines, des logiciels, des robots ou des systèmes autonomes.

L'intelligence artificielle se concentre sur la simulation des processus cognitifs, qui incluent l'acquisition, l'archivage et l'application de connaissances. Ces connaissances sont souvent divisées en deux types : les connaissances procédurales, qui sont génériques et s'appliquent à plusieurs domaines, et les connaissances spécifiques à un domaine particulier. L'objectif des systèmes intelligents est de séparer explicitement ces deux types de connaissances pour faciliter la transmission de connaissances procédurales d'un domaine à un autre. [36]

III.1.1.2 Les différentes approches de l'IA

- **L'apprentissage supervisé** : cette approche consiste à entraîner un modèle d'IA à partir de données étiquetées, c'est-à-dire des données qui ont déjà été classées ou catégorisées. Le modèle utilise ces données pour apprendre à prédire la catégorie ou la classe d'un nouvel exemple. Cette approche est largement utilisée dans des domaines tels que la vision par ordinateur et le traitement du langage naturel [37].
- **L'apprentissage non supervisé** : contrairement à l'apprentissage supervisé, cette approche ne nécessite pas de données étiquetées. Le modèle d'IA cherche plutôt à trouver des structures et des relations dans les données qui lui sont présentées, sans

être guidé par des exemples étiquetés. Cette approche est souvent utilisée pour des tâches telles que la détection d'anomalies et la segmentation de données [38].

- **L'apprentissage par renforcement** : un modèle d'IA apprend à prendre des décisions en interagissant avec un environnement. Le modèle est récompensé ou puni en fonction de ses actions, ce qui l'encourage à apprendre à maximiser la récompense. Cette approche est couramment utilisée pour des tâches telles que la planification de trajets et la robotique. [39]
- **Les réseaux de neurones** : Les réseaux de neurones sont des modèles d'IA composés de nombreuses couches de neurones interconnectés. Chaque neurone est capable de recevoir des entrées, de les traiter et de transmettre des signaux à d'autres neurones. Cette approche est largement utilisée dans des domaines tels que la reconnaissance d'images et la prédiction de séquences. [40]

III.1.1.3 Domaine d'application de l'IA

L'intelligence artificielle est appliquée dans de nombreux domaines, notamment :

- La vision par ordinateur : l'IA est utilisée pour la reconnaissance d'images et la détection d'objets dans les images. Elle est également utilisée pour la surveillance de la sécurité et la reconnaissance faciale. Ces applications sont utilisées dans les secteurs de la sécurité, de la médecine, de l'industrie et de la logistique [41].
- Le traitement du langage naturel : Elle est également utilisée pour la génération de textes et la reconnaissance vocale. Ces applications sont utilisées dans les secteurs de la communication, de la recherche, de la santé et de la finance [42].
- La robotique : pour la planification de mouvements, la reconnaissance de l'environnement et la prise de décision pour les robots autonomes. Ces applications sont utilisées dans les secteurs de la fabrication, de l'industrie, de la santé et de la recherche scientifique [43].
- Les systèmes experts : Un système expert est un logiciel capable de simuler le comportement d'un expert humain effectuant une tâche précise. Le succès de

l'intelligence artificielle dans ce domaine est indéniable, dû au caractère ciblé de l'activité qu'on lui demande de simuler. [44]

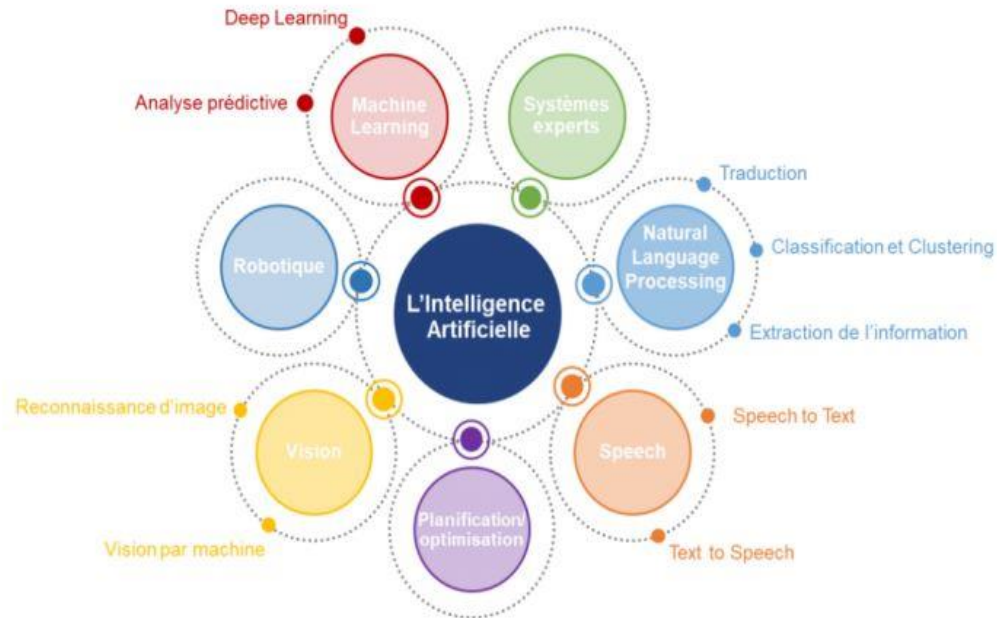


Figure III.1 : Panorama des domaines de l'IA

III.2 système expert

III.2 .1 Définition

Un système expert est conçu pour imiter le raisonnement d'un expert humain en utilisant des règles et des heuristiques pour arriver à une conclusion à partir de données d'entrée. Les règles et les heuristiques sont stockées dans une base de connaissances qui est consultée lorsqu'un nouveau problème est soumis au système. [45]

III.2 .2 Objectif d'un système expert

Un système expert a pour objectif de simuler le raisonnement humain dans un domaine d'expertise particulier en utilisant des connaissances et des règles spécifiques pour résoudre des problèmes. [46]

La principale utilité d'un système expert est d'aider à prendre des décisions dans des situations complexes et incertaines en fournissant des recommandations ou des solutions basées sur les données disponibles. [47]

III.2.3 Architecture d'un system expert

Un système expert est composé de :

➤ **La base de connaissances :**

La base de connaissances d'un système expert se compose généralement de deux parties :

- a) **la base de faits** : contient les informations liées à l'étude en cours et son état évolue en cours d'expertise. Elle peut être considérée comme une mémoire de travail pour le système expert [48].
- b) **La base de règles** : quant à elle, contient la connaissance sur le domaine et est fixe pour plusieurs expertises. Les règles sont formulées selon la structure "SI condition action" et permettent de guider le raisonnement du système expert [49].

➤ **Le moteur d'inférences** : c'est le cœur d'un système expert et est responsable de la déduction logique. Il utilise des algorithmes tels que le chaînage avant, le chaînage arrière et le calcul des faits déductibles pour déduire de nouvelles informations à partir de la base de connaissances [48].

Le chaînage avant est un algorithme qui commence par des faits connus et suit les règles du système pour déduire de nouveaux faits. Le chaînage arrière, quant à lui, commence par l'objectif à atteindre et travaille en arrière pour trouver les conditions nécessaires pour atteindre cet objectif. Le calcul des faits déductibles est un algorithme qui utilise les règles du système pour déduire de nouveaux faits à partir des faits déjà connus. Les moteurs d'inférences peuvent également utiliser des techniques de chaînage mixte pour combiner les avantages du chaînage avant et arrière [47].

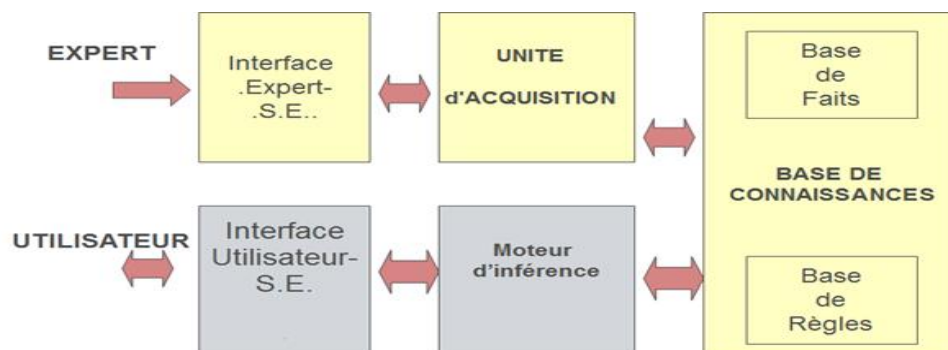


Figure III.2 : Architecture d'un système expert

Le SE est formé de deux composants : la base de connaissances et le moteur d'inférence. La base de connaissances se compose de deux bases, la base de faits et la base de règles, tandis que le moteur d'inférence applique les règles selon un chaînage avant, arrière ou mixte.

III.2.4 Le développement d'un système expert

Le développement d'un système expert est un processus complexe qui implique plusieurs étapes importantes :

➤ **Définir les exigences du système expert :**

La première étape du développement d'un système expert consiste à définir clairement les exigences et les spécifications du système. Cela implique de comprendre les besoins des utilisateurs, les domaines d'expertise requis, les fonctionnalités du système, etc. [50] Cette étape est essentielle car elle fournit une base solide pour la conception et le développement ultérieurs du système expert

➤ **Acquisition de connaissances :**

Cela implique de recueillir des informations auprès d'experts dans le domaine et de les organiser en une base de connaissances structurée. Les méthodes courantes d'acquisition de connaissances comprennent les entretiens avec des experts, les questionnaires, les recherches bibliographiques, etc. [51]

➤ **Modélisation des connaissances :**

Cette étape consiste à organiser les connaissances de manière à pouvoir être utilisées efficacement par le système expert. Les modèles de représentation de connaissances couramment utilisés incluent les règles de production, les réseaux sémantiques, les arbres de décision, etc.

➤ **Implémentation du système expert :**

La quatrième étape du développement d'un système expert est l'implémentation du système. Cela implique la mise en œuvre des modèles de représentation des connaissances dans un langage de programmation spécifique et l'intégration de ces modèles dans un environnement informatique

➤ **Évaluation et validation :**

L'évaluation vise à mesurer la performance du système expert selon certains critères, tandis que la validation vise à s'assurer que le système répond bien aux besoins de l'utilisateur. Il est important de réaliser ces étapes pour garantir l'efficacité et la pertinence du système expert.

III.2.5 Les systèmes expert dans l'industrie pharmaceutique

Les systèmes experts sont largement utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour aider à la découverte de médicaments, la conception de traitements personnalisés et la gestion des essais cliniques.

Dans la découverte de médicaments, les systèmes experts peuvent être utilisés pour identifier de nouveaux candidats-médicaments en simulant l'interaction moléculaire entre les composés chimiques et les cibles biologiques. Ces systèmes peuvent également aider à prédire l'efficacité et la toxicité potentielles des candidats-médicaments, ce qui permet de réduire les coûts et les délais de développement [52].

Dans la conception de traitements personnalisés, les systèmes experts peuvent être utilisés pour analyser les données génétiques et cliniques d'un patient afin de recommander des traitements spécifiques en fonction de son profil individuel. Ces systèmes peuvent aider à améliorer l'efficacité des traitements et à réduire les effets secondaires indésirables [53].

Dans la gestion des essais cliniques, les systèmes experts peuvent être utilisés pour faciliter la sélection des patients éligibles pour les essais cliniques en fonction de critères spécifiques, ainsi que pour aider à la surveillance et à l'analyse des résultats de l'essai. Ces systèmes peuvent aider à accélérer le processus d'approbation des médicaments et à réduire les risques d'erreurs [54].

Les systèmes experts ont donc un rôle important à jouer dans l'industrie pharmaceutique en aidant à la découverte de médicaments, la conception de traitements personnalisés et la gestion des essais cliniques.

La gestion efficace des anomalies est d'une importance primordiale dans de nombreux secteurs industriels, notamment l'industrie pharmaceutique. Les anomalies peuvent compromettre la qualité des produits, la conformité réglementaire et la sécurité des patients. Dans ce chapitre, nous aborderons une approche novatrice pour la gestion des anomalies en utilisant un système expert.

IV.1 Établissement de l'origine des divers écarts constatés dans l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est soumise à des réglementations strictes pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Cependant, malgré les procédures normalisées et les contrôles de qualité rigoureux, il peut arriver que des anomalies se produisent dans le processus de fabrication, de contrôle de qualité ou de distribution des médicaments.

Il existe plusieurs sources d'anomalies, qui peuvent affecter la qualité et la sécurité des produits fabriqués tel que :

- Erreurs humaines : les erreurs commises par les opérateurs de production, les techniciens et les ingénieurs peuvent entraîner des déviations. Cela peut inclure des erreurs de documentation, des erreurs de dosage, des erreurs de manipulation des équipements, des erreurs d'étiquetage, etc.
- Problèmes de maintenance des équipements : les équipements de production et les instruments de mesure peuvent ne pas fonctionner correctement en raison d'un entretien inadéquat, d'un calibrage inexact, de dysfonctionnements des composants, etc.
- Défaillances des matériaux : les matières premières, les emballages et les fournitures peuvent être défectueux ou contaminés, ce qui peut entraîner des déviations dans le produit final.
- Non-conformité aux procédures : le non-respect des procédures opératoires standard (SOP) peut entraîner des déviations. Les SOP fournissent des instructions détaillées sur la manière d'effectuer des tâches spécifiques, de sorte que les produits sont fabriqués de manière cohérente et conforme aux normes de qualité.
- Contrôles de qualité insuffisants : des défauts peuvent survenir si les tests de qualité ne sont pas effectués correctement ou s'ils ne sont pas suffisamment sensibles pour détecter les anomalies.

IV.2.Méthode d'évaluation du degrés d'anomalie

Dans le cadre de l'investigation, il est essentiel d'évaluer la déviation en utilisant un processus de traitement qui comprend l'évaluation de la gravité de son impact, de la probabilité de son apparition et de la capacité à la détecter.

- **Évaluation de la probabilité** : La détermination de la probabilité d'une anomalie permet de mesurer sa potentialité de se produire et de se reproduire dans le futur. Après avoir terminé l'investigation, l'évaluation réelle de la probabilité repose sur la compréhension de la nature de l'anomalie et de sa probabilité de se reproduire.

Tableau IV.1 : Les niveaux et indices de la probabilité.

Evaluation	probabilité	Description
5	probable	Il a une probabilité ; régulièrement ou plusieurs fois au cours de la vie du produit dans des conditions de fonctionnement spécifiées (la fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois pour cent transactions)
4	Fréquent	Il a de la probabilité ; plusieurs fois au cours de la vie du produit dans des conditions de fonctionnement spécifiées (la fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois pour cinq cents transactions)
3	Occasionnelle	Il a de la probabilité : rarement au cours de la vie du produit dans des conditions de fonctionnement spécifiées (la fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois pour mille transactions)
2	Faible probabilité	Il est probable qu'il soit très improbable au cours de la vie du produit dans des conditions spécifiées (la fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois pour cinq mille transactions).
1	Rare	L'impact de la défaillance ne devrait pas se produire dans des conditions d'exploitation spécifiées (la fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois pour dix mille transactions)

- **Évaluation de la détection** : La détectabilité se réfère à la capacité de découvrir ou de déterminer si un risque existe ou est présent. Les niveaux de détectabilité sont classés comme suit : faible, modéré, moyen et élevé.

Tableau IV.2 : Les niveaux et indices de détectabilité.

Evaluation	Détection	Description
1	Élevée	100% de confiance, le contrôle empêchera presque certainement une cause de défaillance, il existe un dispositif de détection fiable utilisé en permanence sur le système pour la mesure directe des paramètres et conduit à l'activation d'alarme ou un système automatique (sécurisé).
2	Modérée	Les commandes peuvent détecter une cause de défaillance ou un mode de défaillance, il existe une procédure de détection fiable systématiquement utilisée lors du fonctionnement du système où il y'a un appareil de mesure directe en ligne mais sans alarme et sans système automatique (suffisamment sécurisée).
3	Faible	Les contrôles peuvent détecter une cause de défaillance ou un mode de défaillance, il existe une procédure de détection fiable systématiquement utilisée lors du fonctionnement du système mais donne des informations/résultats retardés ou il y'a un appareil de mesure indirect mais sans alarme et sans système automatique (insuffisamment sécurisé).
4	Très faible	La probabilité des contrôles n'empêchera pas une cause de défaillance ou ne détectera pas un mode de défaillance ; aucun dispositif ni aucune procédure de détection fiable ; il n'y'a pas de dispositif de détection fiable ni de procédure de détection dans le cadre du fonctionnement ou de la surveillance du système (très faible sécurité).
5	Aucun contrôle	La défaillance n'est pas détectable ou n'est pas systématiquement vérifiée, il n'y a pas de dispositif de détection fiable ni de procédure de détection dans le cadre du fonctionnement ou de la surveillance du système (non sécurisé).

- **Evaluation de la sévérité :** L'évaluation de la sévérité d'une déviation permet d'évaluer l'importance de l'impact d'une défaillance potentielle ou d'un risque. Au fil de l'investigation, l'expert qualité peut délimiter de manière efficace les contours de l'anomalie et effectuer une évaluation affinée de la sévérité réelle de l'impact de la l'anomalie.

Tableau IV.3 : Les niveaux et indices de sévérité.

Évaluation	Sévérité	Description
5	Catastrophique	Ne présente aucun impact sur la qualité du produit et les exigences réglementaires.
4	Majeure	La qualité du produit peut être impacté directement ou indirectement.
3	Modérée	Présente un écart acceptable qui ne risque pas d'influencer sur la qualité du produit.
2	Mineure	Ne présente aucun impact sur la qualité du produit et les exigences réglementaires.
1	Négligeable	Le risque est considéré comme acceptable. la fonctionnalité et la qualité du produit sont intactes.

- **Évaluation des risques :** La criticité de l'anomalie se définit comme la mesure combinée de la sévérité, de la détection d'anomalie et de la capacité à détecter cette dernière. Cette matrice aboutit à une criticité d'anomalie qui peut être classée comme mineure, majeure ou critique.

La formule suivante est utilisée pour calculer cette criticité :

$$\text{RPN} = (\text{Sévérité} \times \text{Probabilité} \times \text{Déteçtabilité})$$

Tableau IV.4 : La classification de risque d'anomalie

RPN (Indice de Priorité du Risque)	Stratégie interne	
Sévérité x Probabilité x Déteçtabilité	<30	Faible
	30-48	Moyen
	50-125	Elevé

IV.3 Stratégie de gestion des anomalies

IV.3.1 Codification de l'anomalie

La codification d'anomalies est une méthode utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour enregistrer et classer les événements indésirables, tels que les déviations, les incidents, les non-conformités.

Elle se fait selon l'exemple ci-dessous (Numéro unique attribué par l'Assurance Qualité)

Ce numéro se compose de 09 caractères : VXXX/CEP/YY

V : pour « Variance Notice » ;

XXX : pour un numéro d'ordre, commence par 001 (au début de chaque année) ;

CEP : Abréviation du nom du site « Céphalosporine » ;

YY : pour l'année ou la fiche de déviation est ouverte et continue en série.

IV.3.2 Techniques d'identification d'anomalie

Lorsqu'une anomalie est détectée, il est important de recueillir toutes les informations pertinentes liées à cette anomalie. Ces informations peuvent aider à comprendre la cause de l'anomalie, évaluer son impact sur la qualité et la sécurité du produit, et développer des actions correctives appropriées pour prévenir sa réapparition. Voici quelques informations clés qui devraient être recueillies lorsqu'une anomalie est détectée :

1. La date et l'heure de l'anomalie : Cela permet de déterminer quand l'anomalie s'est produite et peut être utile pour identifier des modèles ou des tendances dans les données de surveillance.
2. La description de l'anomalie : Il est important de décrire l'anomalie en détail, y compris son emplacement, sa gravité, et les symptômes associés. Cette description peut aider à comprendre la cause sous-jacente de l'anomalie.
3. Les personnes impliquées : Il est important de recueillir des informations sur les personnes impliquées dans l'anomalie, y compris leur rôle dans le processus de fabrication et leur niveau d'expérience. Cela peut aider à déterminer les responsabilités pour l'anomalie.
4. Les échantillons associés : Si des échantillons de produit ont été prélevés pendant le processus de fabrication, il est important de les identifier et de les relier à l'anomalie.

Cela peut aider à évaluer l'impact de l'anomalie sur la qualité du produit.

IV.3.3 L'investigation

L'investigation, est le processus d'examen approfondi et systématique d'un événement indésirable ou d'une anomalie dans le but d'identifier les causes racine

Dans cette partie sur la base des 5M (Diagramme d'Ishikawa), prouver par élimination la cause racine en détaillant les sources de chaque « M » décrit, les 5M sont :

- Main d'œuvre : exécutants, services.
- Matériels : équipements, machines, locaux.
- Milieu : environnement physique et humain, condition de travail, aspect relationnel.
- Matières : consommables, éléments à transformer dans le processus.
- Méthodes : correspond à la façon de faire (instructions, procédures).

Le check caméra est une étape de l'investigation, la personne en charge doit justifier par des photos si un cas suspecté était confirmé.

L'investigation peut englober les autres lots du même produit ou produit différent (Étude rétrospective).

Une fois l'investigation terminée, un rapport d'investigation est rédigé pour résumer les résultats de l'enquête. Le rapport d'investigation contient :

- Une description claire de l'événement indésirable ou de l'anomalie
- Les résultats de l'évaluation de l'impact sur la sécurité et l'efficacité du produit, ainsi que sur la conformité aux réglementations applicables
- Les données collectées lors de l'enquête, y compris les témoignages d'employés et les données de surveillance de l'environnement

Le rapport d'investigation doit être clair, complet et précis. Il doit être rédigé en utilisant un langage simple et compréhensible, et toutes les sources d'informations doivent être clairement référencées. Le rapport doit être examiné et approuvé par des parties compétentes avant d'être diffusé à toutes les parties prenantes concernées.

IV.3.4 Implémentation et suivi des CAPAs

Les CAPA sont des outils de gestion de la qualité qui permettent de corriger les problèmes existants et/ou d'éliminer les problèmes potentiels en s'attaquant à leur cause racine fondamentale.

- Les actions correctives visent à résoudre les problèmes immédiats qui ont été détectés, Chaque fois que des mesures correctionnelles sont nécessaires pour clôturer l'anomalie, elles sont répertoriées par le département concerné et sont vérifiées et approuvées par le responsable de l'assurance qualité ou son délégué. Les mesures correctives peuvent englober d'autres lots du même produit ou autres.
- Les actions préventives, Cette section énumère les mesures préventives qui devraient être prises afin d'éliminer la cause de non-conformité / déviation, défaut ou autre situation indésirable afin d'empêcher l'occurrence, détecter les problèmes potentiels ou les non-conformités et les éliminer. Cette section est rédigée par le service qui a détecté l'écart et est approuvée par le responsable AQ ou son représentant.

Une fois que les mesures correctives et préventives ont été identifiées, elles doivent être mises en œuvre et suivies pour s'assurer qu'elles sont efficaces et qu'elles résolvent le problème sous-jacent. Le suivi des CAPA est une étape importante pour garantir que les mesures correctives et préventives ont été mises en place conformément aux plans établis et qu'elles ont atteint les résultats escomptés.

Le suivi des CAPA implique la vérification que les mesures correctives et préventives ont été mises en place selon le plan établi et dans les délais impartis. Il peut également impliquer des examens périodiques pour s'assurer que les mesures ont été efficaces et qu'il n'y a pas de récurrence du problème

Identification du problème

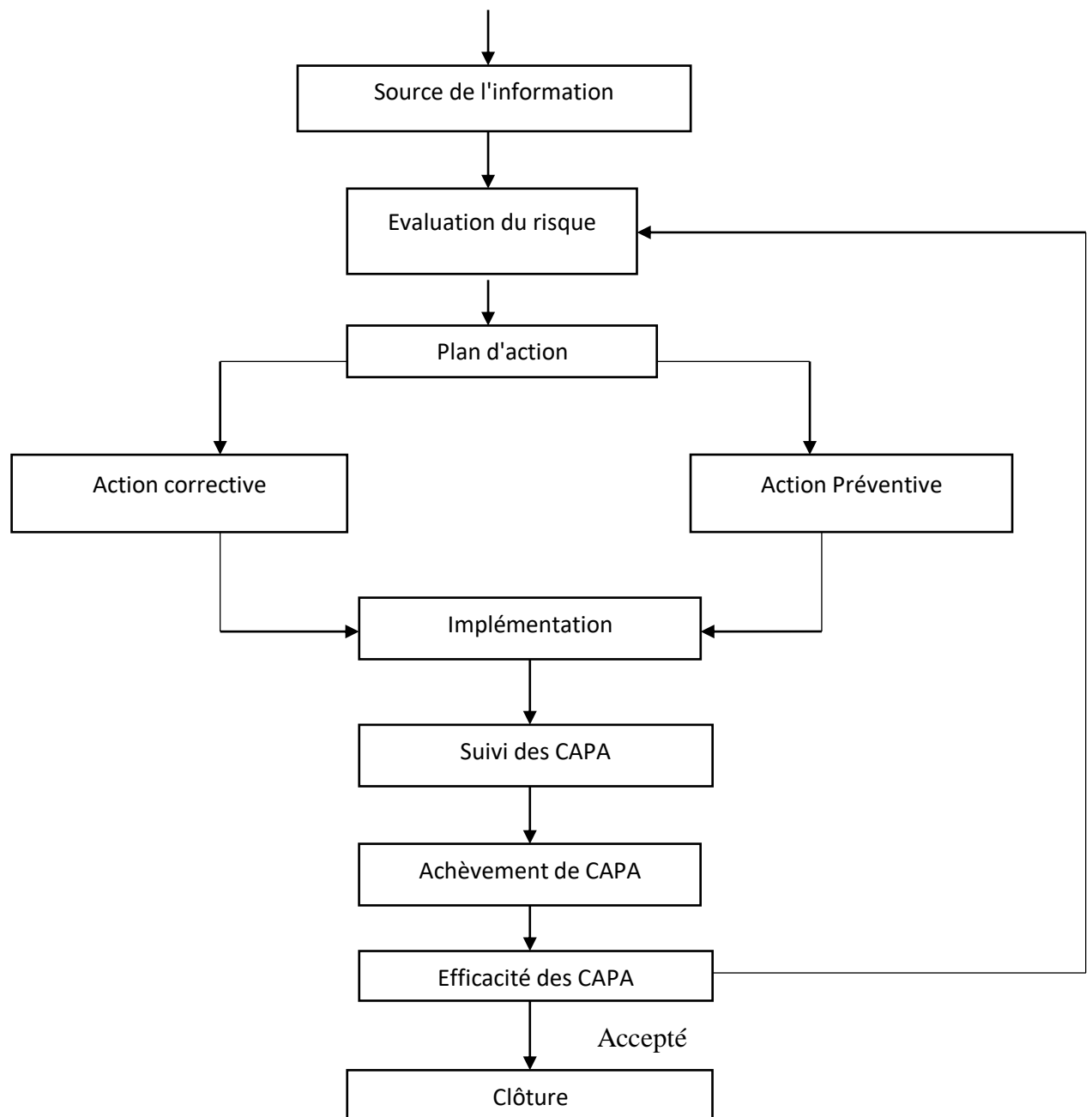


Figure IV.1 : Logigramme des CAPAs

IV.4. Approche de gestion des anomalies par système expert

Notre programme, c'est un system expert dont l'objectif est de faciliter la gestion et la résolution et la prévention des anomalies dans l'industrie pharmaceutique en fournissant des outils et des méthodologies pour une approche proactive et préventive

Ce système est conçu pour gérer différents types d'anomalies telle que :

- Déviations
- Change contrôle
- Résultat hors spécifications
- non-conformité

L'outil fournit une solution logicielle entièrement configurable pour le traitement automatisé des anomalies de qualité. Cette solution est suffisamment flexible pour répondre aux besoins spécifiques des procédures de l'entreprise. En utilisant cette solution, l'environnement de gestion des anomalies est contrôlé et rigoureux, ce qui permet de minimiser les risques associés et de faciliter la conformité réglementaire.

Une stratégie de traitement des anomalies offre la possibilité de :

- L'évaluation du niveau de déviation et du risque est un élément clé qui influencera les actions à prendre et les solutions à proposer.
- L'amélioration de l'efficacité des mesures correctives et préventives (CAPA).
- La gestion rigoureuse des modifications de procédure.

Le but de l'invention est d'apporter un raisonnement humain intelligent basé sur un Logiciel.

La conception et l'implémentation d'un système expert pour la gestion des anomalies en industrie pharmaceutique sont des étapes essentielles pour garantir son efficacité et sa pertinence. Ce chapitre se concentre sur les aspects clés de la conception et de l'implémentation d'un tel système.

V.1. Conception du système

V.1.1. Présentation de JAVA

Java est un langage de programmation orienté objet créé par James Gosling et ses collègues chez Sun Microsystems en 1995. Depuis lors, il est devenu l'un des langages les plus populaires au monde, principalement utilisé pour le développement d'applications d'entreprise, de jeux vidéo, d'applications Web et de logiciels mobiles.

En plus de sa popularité pour le développement d'applications, Java est également largement utilisé pour la création de bases de connaissances, des systèmes experts et des moteurs de règles en intelligence artificielle et en apprentissage automatique. Des bibliothèques comme Apache Jena, OWL API et Stanford CoreNLP sont disponibles pour faciliter le développement de ces applications en Java.

En Java, la représentation de la connaissance se fait principalement par l'utilisation de structures de données. Les structures de données sont utilisées pour stocker des informations et des connaissances sous forme de variables, d'objets et de collections.

Les structures de données couramment utilisées pour représenter des connaissances en Java:

1. Variables : Les variables sont utilisées pour stocker des valeurs simples comme des nombres, des chaînes de caractères, des booléens, etc. Ces valeurs peuvent représenter des connaissances simples, comme des noms, des dates, des prix, etc.
2. Objets : Les objets sont des instances de classes qui ont des propriétés et des méthodes. Les propriétés peuvent être utilisées pour stocker des connaissances sous forme d'attributs d'objets, tandis que les méthodes peuvent être utilisées pour effectuer des opérations sur ces connaissances.
3. Collections : Les collections sont des groupes d'objets ou de variables qui peuvent être stockés et manipulés ensemble. Les collections peuvent être utilisées pour représenter

des connaissances complexes qui ont une structure hiérarchique, telle que des arbres, des graphes, des listes, des ensembles, etc.

➤ Les interfaces

En Java, les interfaces sont des entités clés pour la représentation de la connaissance dans les programmes orientés objet. Les interfaces sont des types abstraits qui définissent un ensemble de méthodes qui doivent être implémentées par des classes concrètes.

➤ la base de connaissances

Une base de connaissances est une structure de données utilisée pour stocker et organiser la connaissance utilisée par un système expert. Elle permet de représenter les faits, les règles et d'autres informations pertinentes pour le domaine d'expertise du système. La base de connaissances sert de référence pour prendre des décisions, résoudre des problèmes et fournir des recommandations.

```
java

BaseDeConnaissances base = new BaseDeConnaissances();
String anomalie = "Anomalie1";
String classification = base.getClassification(anomalie);
String cause = base.getCause(anomalie);
String recommandation = base.getRecommandation(anomalie);

System.out.println("Anomalie: " + anomalie);
System.out.println("Classification: " + classification);
System.out.println("Cause: " + cause);
System.out.println("Recommandation: " + recommandation);
```

Figure V.1 : Base de connaissance.

➤ La règle

La figure V.2 décrit une règle de production

```

java
public class Anomalie {
    private String type;
    private String description;

    public Anomalie(String type, String description) {
        this.type = type;
        this.description = description;
    }

    public String getType() {
        return type;
    }

    public String getDescription() {
        return description;
    }
}

```

Figure V.2 : Règle de gestion des anomalies sur java.

V.2 Implémentation

V.2.1. Architecture interne du système

Dans une architecture interne d'un système expert, les règles, les fonctions et les méthodes sont généralement encapsulées à l'intérieur des classes. Cela permet de cacher les détails d'implémentation au niveau de l'utilisateur et de fournir une interface simplifiée pour interagir avec le système.

Le concepteur du système expert a un accès direct à cette architecture interne et peut facilement modifier les règles, les fonctions et les méthodes en fonction des besoins de l'utilisateur. Cela offre une grande flexibilité pour adapter le système expert aux différentes situations et aux évolutions des connaissances.

Les règles, les fonctions et les méthodes sont souvent implémentées à l'intérieur des classes qui représentent les composants du système expert, tels que :

- les moteurs d'inférence.
- les modules de traitement des anomalies.
- les gestionnaires de connaissances.

Ces classes organisées de manière hiérarchique, en utilisant l'héritage et la composition pour encapsuler les comportements spécifiques et faciliter la modularité et la maintenabilité du système.

L'architecture interne du système expert pour le traitement des anomalies dans l'industrie pharmaceutique peut être divisée en trois onglets principaux :

1. Représentation des connaissances par objets et classes d'objets :Cet onglet concerne la manière dont les connaissances sont représentées et organisées dans le système expert.
2. Diagnostic et vérification : Cet onglet se concentre sur les mécanismes de diagnostic et de vérification des anomalies détectées.
3. Conseils et solutions :Cet aspect du système expert a pour objectif de proposer des recommandations et des solutions pour résoudre les anomalies détectées. Il repose sur l'analyse des informations disponibles, les connaissances représentées et les résultats du diagnostic.

Les conseils peuvent prendre la forme de suggestions de mesures correctives spécifiques, de recommandations pour des actions à entreprendre, ou encore de directives pour résoudre les anomalies identifiées.

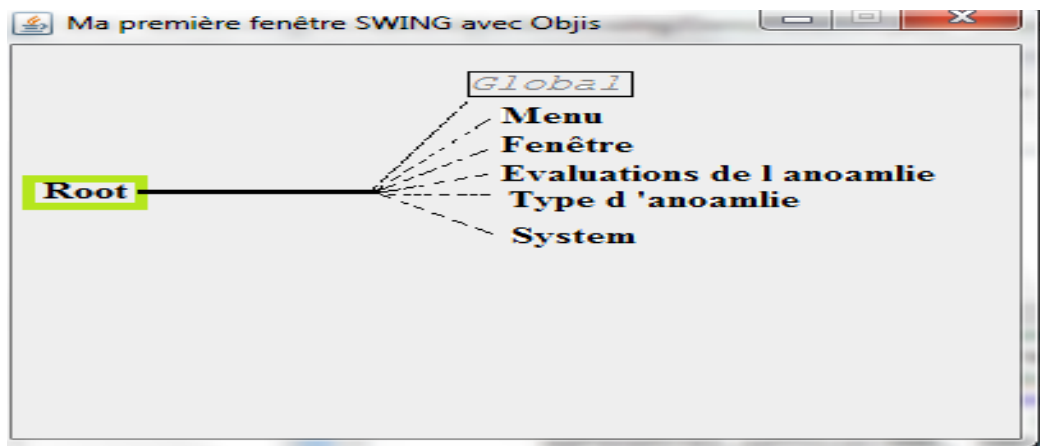


Figure V.3 : Hiérarchie des classes principales avant leur création d'instances

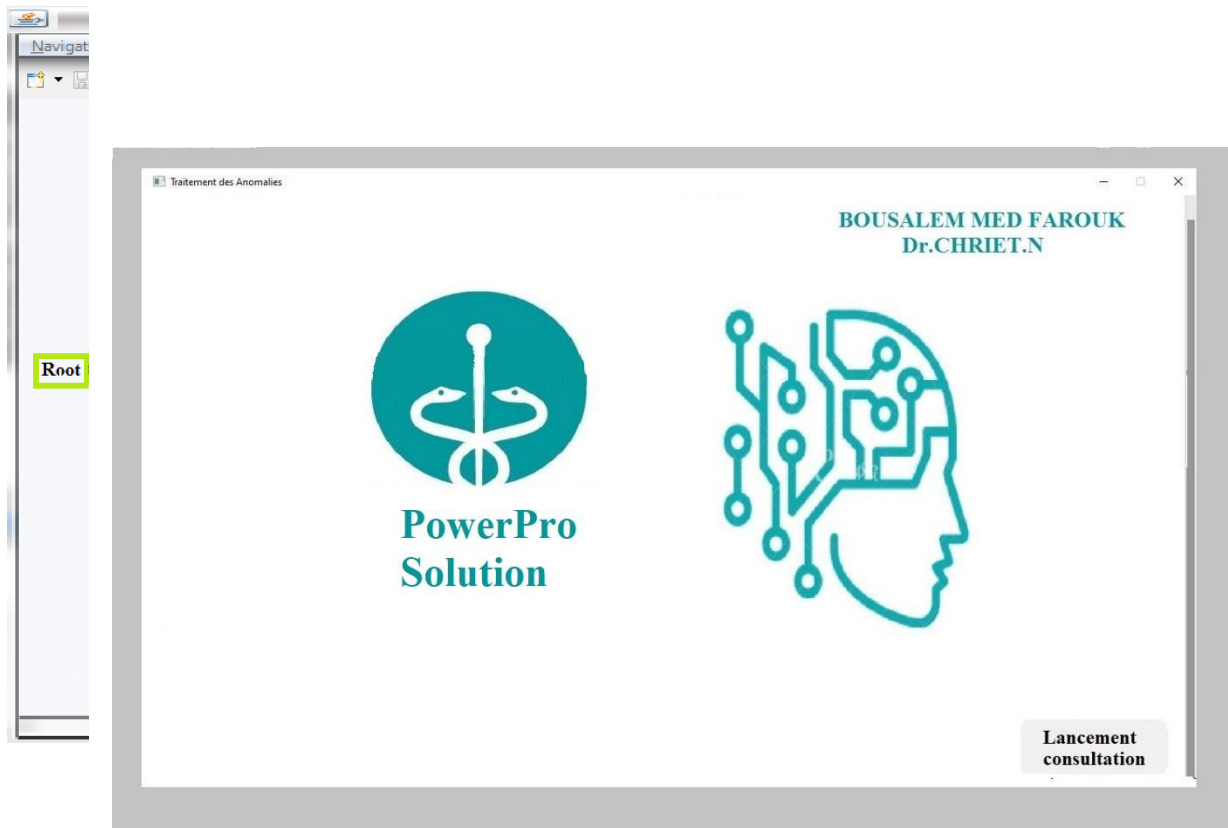


Figure V.4 : Création d'instances et héritage de classes dérivées.

V.2.2. Comment Fonctionne notre Système Expert ?

Notre système expert PPS (Powerpro-solution)) présente une structure basée sur quatre volets principaux, chacun étant spécifiquement conçu pour accomplir une tâche particulière. Le menu principal assume une fonction centrale en assurant le processus de diagnostic et en facilitant la coordination des actions entre les différents volets, favorisant ainsi une interaction harmonieuse et efficace au sein du système.

Ce volet est principalement composé de :

Un élément interactif sous forme de bouton qui sert à lancer la consultation.

Figure V.5 : Interface du menu principal.

Lorsque l'utilisateur clique sur le bouton "**Lancer la Consultation**", le menu "**Formulaire d'identification d'anomalie**" s'affiche (Figure V.6). Commence à entrer des informations générales sur une anomalie, telles que son numéro, sa date et son heure de détection, le nom de l'opérateur, le département concerné et l'élément impacté, notre système propose un menu qui facilite cette saisie. Certains champs spécifiques déclenchent des méthodes

particulières pour une gestion plus efficace. Par exemple, si le département concerné est « l'Assurance Qualité », cela activera automatiquement une méthode associée à ce champ, adaptée à ce département.

Traitement des Anomalies

Nom _____ Prénom _____

N° de la Anomalie _____ N° de Lot _____

Date de detection L'Heur de detection

Département Concerné

Magasin

Production

Controle Qualité

Assurance Qualité

L'élément impacté

Produit

Système

Equipment

Type d'Anomalie

Matiere

Méthode

Millieu

Main d'oeuvre

Materiel

Sou-Type

Analytique

In Process

Produit

Validation

Stabilité

Service Concerné

Pessée

Granulation

Melange

Compression

Pellicage

Remplissage

Conditionnement 1

Figure V.6 : Interface du menuFormulaire d'identification d'anomalie.

Après avoir évoqué d'autres options ou choix possibles sur la même interface du menu, nous continuons à explorer les options supplémentaires pour déterminer le niveau d'anomalie, qu'il s'agisse de mineur, modéré, majeur ou sévère.

Figure V.7 : La suite de l'interface du menuFormulaire d'identification d'anomalie.

Une fois que le bouton "Suivant" est activé, nous sommes dirigés vers l'interface "**Le moteur de recherche**". Cette fonctionnalité nous permet d'entrer l'anomalie. Une fois que nous cliquons sur l'icône de recherche, représentée par une loupe pour obtenir immédiatement les actions correctives, les causes potentielles et les mesures préventives qui y correspondent.

Après avoir cliqué sur l'icône du rapport située à côté de l'icône de recherche, nous sommes en mesure d'accéder à un rapport détaillé concernant l'anomalie. Ce rapport fournit une vue complète de l'anomalie, y compris les informations sur les actions correctives, les causes potentielles et les mesures préventives recommandées. Il est possible d'imprimer ce rapport pour en conserver une copie physique.

V.3 Exemple Applicable

Anomalie N°1 : lors de l'introduction du bec pour le remplissage des ampoules, où les ampoules se cassent fréquemment.

Pour évaluer et déterminer le degré de cette anomalie récemment constatée, ainsi que pour identifier les mesures correctives appropriées, les causes potentielles et les mesures préventives à mettre en œuvre, on doit passer par ces étapes suivantes :



Traitement des Anomalies

BOUSALEM Mohamed El Farouk

20/02/2023 21:47

Département Concerné

- Magasin
- Production
- Contrôle Qualité
- Assurance Qualité

L'élément impacté

- Produit
- Système
- Equipment

Type d'Anomalie

- Matière
- Méthode
- Milieu
- Main d'oeuvre
- Matériel

Sou-Type

- Analytique
- In Process
- Produit
- Validation
- Stabilité

Service Concerné

- Pessée
- Granulation
- Mélange
- Compression
- Pellicelage
- Remplissage

Active Windows

Faire remplir tous les informations nécessaires pour identifier l'anomalie

Traitement des Anomalies

1. Contrôle Qualité

2. Equipement

Type d'Anomalie

- Matière
- Méthode
- Milieu
- Main d'oeuvre
- Matériel

Niveau de Gravité


- Mineure
- Modérée
- Majeur
- Sévère

Sou-Type

- Analytique
- In Process
- Produit
- Validation
- Stabilité

Service Concerné

- Pressée
- Granulation
- Mélange
- Compression
- Pelliculage
- Remplissage
- Conditionnement 1
- Conditionnement 2


 Suivant

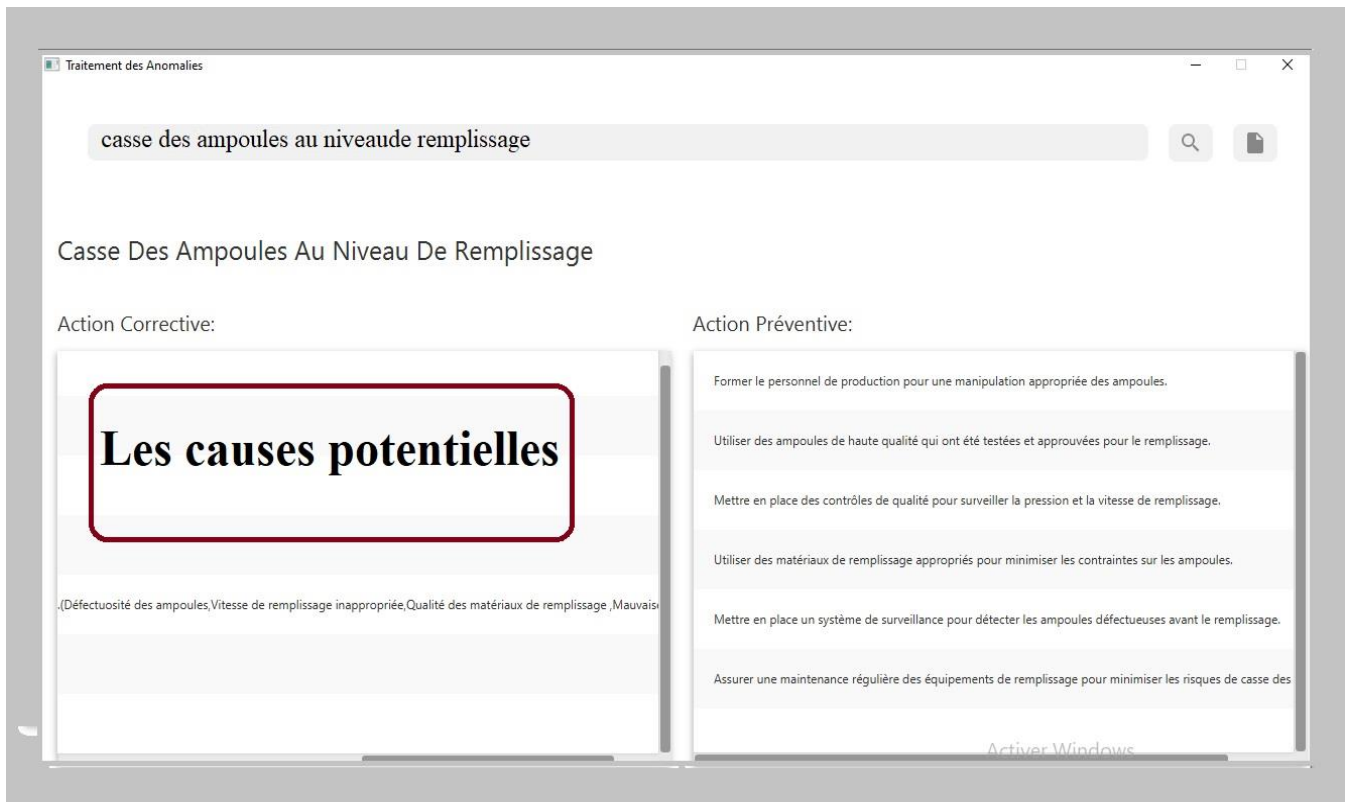
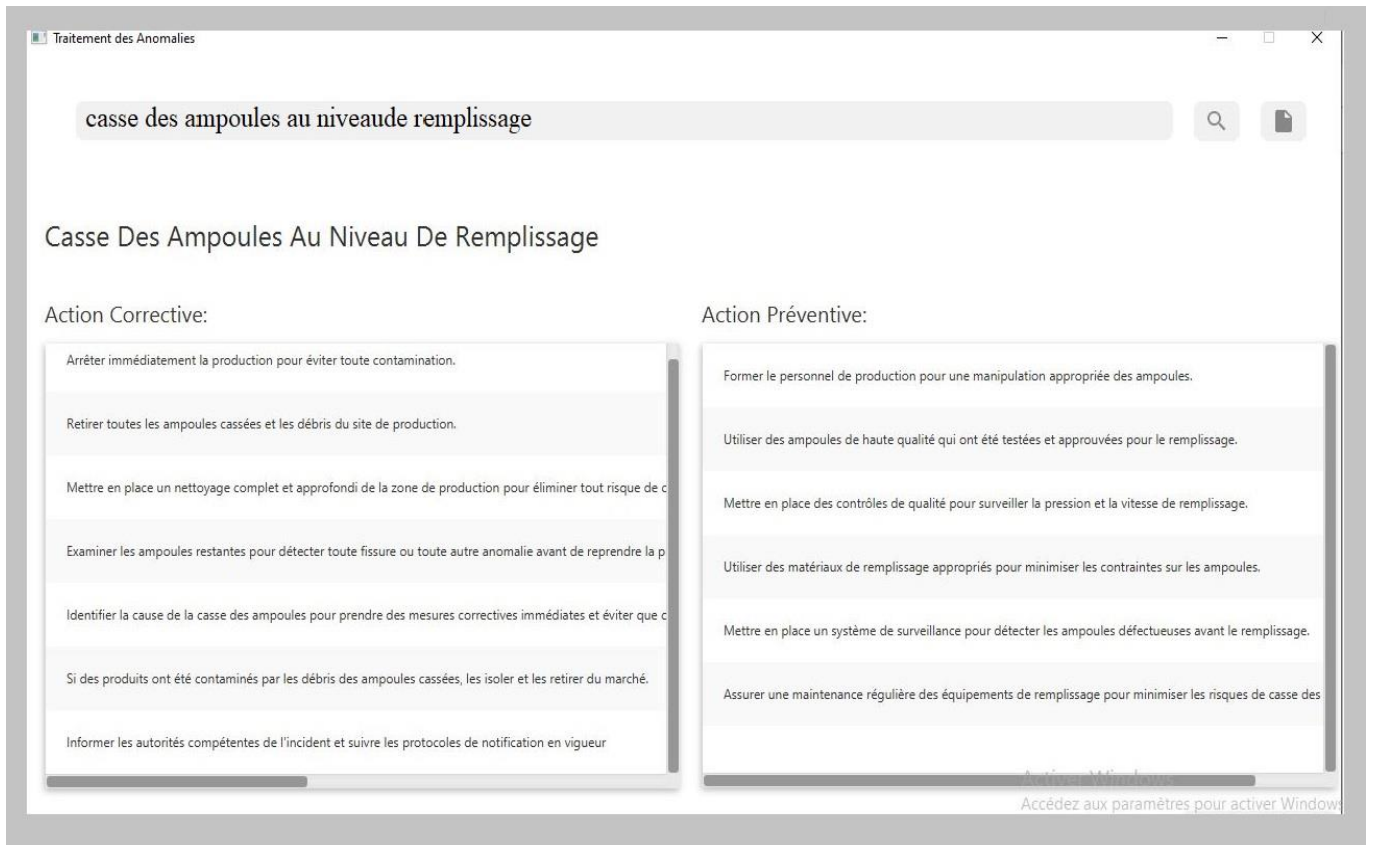
Traitement des Anomalies

casse des ampoules au niveau de remplissage

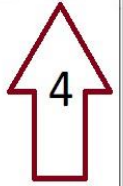
Action Corrective:

Action Préventive:


 Précédant



casse des ampoules au niveau de remplissage



Casse Des Ampoules Au Niveau De Remplissage

Action Corrective:

- Arrêter immédiatement la production pour éviter toute contamination.
- Retirer toutes les ampoules cassées et les débris du site de production.
- Mettre en place un nettoyage complet et approfondi de la zone de production pour éliminer tout risque de contamination.
- Examiner les ampoules restantes pour détecter toute fissure ou toute autre anomalie avant de reprendre la production.
- Identifier la cause de la casse des ampoules pour prendre des mesures correctives immédiates et éviter que cela ne se reproduise.
- Si des produits ont été contaminés par les débris des ampoules cassées, les isoler et les retirer du marché.
- Informez les autorités compétentes de l'incident et suivez les protocoles de notification en vigueur.

Action Préventive:

- Former le personnel de production pour une manipulation appropriée des ampoules.
- Utiliser des ampoules de haute qualité qui ont été testées et approuvées pour le remplissage.
- Mettre en place des contrôles de qualité pour surveiller la pression et la vitesse de remplissage.
- Utiliser des matériaux de remplissage appropriés pour minimiser les contraintes sur les ampoules.
- Mettre en place un système de surveillance pour détecter les ampoules défectueuses avant le remplissage.
- Assurer une maintenance régulière des équipements de remplissage pour minimiser les risques de casse des ampoules.

Rapprt de L'Anomalie

N° de L'Anomalie: *****

DEPARTEMENT INITIATEUR				
Date et Heure de Détection	Date de l'Occurrence	Nom	Département	
20-2-2023 21:47		BOUSALEM Mohamed El Farouk	Production	
			Structure	
Anomalie Planifiée				
Désignation	Produit / Équipement		Code	N° de Lot

Fournisseur	N° de Lot Fournisseur	Date de Réception	Quantité Impactée	Quantité Totale
Type	Matiere			
Sous-Type	In Process			
Description de L'Anomalie				
lors de l'introduction du bec pour le remplissage des ampoules, où les ampoules se cassent fréquemment.				
Référentiel / Spécifications				
Action(s) Immédiate(s) après Détection de L'Anomalie				

Active
Accédez

CONCLUSION GENERALE

Notre recherche a permis de développer un système expert basé sur des connaissances approfondies, nommé "Power Pro Solution", qui offre un soutien précieux aux ingénieurs chargés du diagnostic et de l'évaluation des anomalies.

Ce système expert a démontré sa capacité à évaluer et à estimer avec précision les anomalies, même pour les ingénieurs moins expérimentés. Grâce à son interface conviviale et à son accès simplifié aux connaissances spécialisées, il constitue un outil d'aide à la décision essentiel pour optimiser les processus de gestion des anomalies dans l'industrie pharmaceutique.

Nos recherches ont également confirmé que les systèmes experts et l'intelligence artificielle offrent une voie prometteuse pour l'amélioration continue des performances dans la gestion du processus de fabrication. Leur capacité à analyser de vastes quantités de données, à extraire des modèles et à prendre des décisions éclairées permet d'améliorer l'efficacité opérationnelle, de réduire les erreurs et de garantir la qualité des produits pharmaceutiques.

En outre, l'utilisation de l'intelligence artificielle et des systèmes experts présente de nombreux avantages, tels que la rapidité d'exécution, la réduction des coûts, la standardisation des procédures et la possibilité d'adaptation aux évolutions réglementaires. Ces technologies ouvrent de nouvelles perspectives pour l'industrie pharmaceutique, en favorisant l'innovation, l'excellence opérationnelle et la conformité aux normes de qualité strictes.

En conclusion, notre mémoire met en évidence le rôle crucial des systèmes experts basés sur l'intelligence artificielle dans la gestion des anomalies dans l'industrie pharmaceutique. Le développement de "Power Pro Solution " et les résultats obtenus soutiennent l'adoption et l'intégration de ces technologies avancées dans le secteur, offrant ainsi des avantages significatifs pour la performance, la sécurité et la qualité des produits pharmaceutique.

LISTE DES REFERENCES

- [1] : Définition donnée par la Directive du 26.1.1965 du Conseil de la Communauté Économique Européenne
- [2] : Agarwal, M., Goel, S. (2014). Expert system and it's requirement engineering process : Recent Advances and Innovations in Engineering (ICRAIE).
- [3] : Elvis Kiangala. (2011). « Réalisation d'un système expert pour le diagnostic et la thérapeutique de la maladie de la lèpre ». Mémoire de fin d'étude de licence pour l'obtention du grade d'ingénieur en génie électrique, option informatique, Institut Supérieur de Techniques Appliquées (ISTA) Kinshasa
- [4] LAOUISSET. D, Les enjeux de l'industrie pharmaceutique algérienne (2020), EL Watan.com ;
- [5] Audigié CL, Dupont G, Zonzain F. 1995. Principes des méthodes d'analyse biochimiques, Doin Editeurs Paris tome 1, p 44
- [6] : Bonnes Pratiques de Fabrication, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Bulletin officiel N° 2011/8 bis fascicule spécial, Paris
- [7]<http://www.ich.org/> (site consulté en janvier 2012)
- [8] <http://www.iso.org/iso/fr/qmp> (site consulté en janvier 2012)
- [9] <http://management-qualite.com/> (site consulté en janvier 2012)
- [10] Yost, R.W., Ettre, L.S., Conlon, R.D. 1980. Practical liquid chromatography. An introduction. Perkin-Elmer, U.S.A. 255 p.
- [11] « ISO 9000:2015 - Systèmes de management de la qualité -- Principes essentiels et vocabulaire », ISO. [En ligne]. Disponible sur:
http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=45481. [Consulté le: 27-août2016].
- [12]R. Salghi . 2004. Cours d'analyses physico-chimiques des denrées alimentaires II, GPEE, ENSA Agadir. Ecole Nationale des Sciences Appliquées d'Agadir p 7
- [13] Keravec, Dr Joël. Assurance qualité des médicaments. Management science for health. [En ligne] 2004. [Citation : 01 12 2012.] <http://www.remed.org/Dakarqualite1.pdf>

- [14] Organisation internationale de normalisation. NORME INTERNATIONALE ISO 9000. Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire. [Internet] : Deuxième édition ; c2000 [updated 2000 Des 15; cited 2014 Mar 4]. <http://niits.ru/public/2003/071.pdf>
- [15] « ISO 8402:1994 - Management de la qualité et assurance de la qualité -- Vocabulaire », ISO. [En ligne]. Disponible sur: http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail.htm?csnumber=20115. [Consulté le: 27- août-2016]
- [16] « L'orientation client dans le cycle de la qualité | Qualiblog | Le blog du manager QSE ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.qualiblog.fr/principesgeneraux-de-la-qualite/lorientation-client-dans-le-cycle-de-la-qualite/>. [Consulté le: 27-août-2016]
- [17] A. V. Feigenbaum, Total Quality Control, Revised (Fortieth Anniversary Edition), Volume 1. Princeton, N.J.: McGraw-Hill, 1991
- [18]. Organisation internationale de normalisation. Norme ISO 9000 – Le système qualité en entreprise – Manuel Qualité. [Internet]. c2000 [Cited 2014 Fev 20]. Disponible sur : <http://www.blogqualite.com/2011/01/manuel-qualite-et-management-de-la.html>
- [19] World Class Quality : Les 7 outils Shainin de la qualité – Keki R . Bhote (préface de Dorian Shainin) – édition Masson 1997.
- [20] Singh, S., Singh, S. K., & Gupta, G. (2013). Anomaly detection techniques in pharmaceutical industry: a review. International Journal of Pharma and Bio Sciences, 4(4), 1-8.
- [21] Ghebremariam, Y. T., Cooke, C. E., & Siraki, A. G. (2017). Anomalies in pharmaceuticals: a review. Journal of Pharmaceutical Sciences, 106(2), 339-352.
- [22] Le guide pour l'industrie de la FDA (Food and Drug Administration) « Investigating out of specification (OOS) test results for pharmaceutical production »2006
- [23]international Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. 2000.
- [24]international Council for Harmonisation (ICH). Pharmaceutical Quality System Q10. 2008.

- [25] <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/what-is-the-difference-between-oos-ooe-oot>
- [26] American Society for Quality (ASQ). Root Cause Analysis. 2019.
- [27] Comment faire un brainstorming : la méthode, Manager Go, (2020)
- [28] Savoir utiliser le diagramme d'Ishikawa, Manager Go, (2020)
- [29] : Pérez JR Handbook of Investigation and Effective CAPA Systems, 2ème édition. Milwaukee: ASQ Quality Press; 2016. 276 p.
- [30] A. SAWAYA La réglementation des modifications des termes de l'AMM des médicaments. STP PHARMA PRATIQUES, 1997, 7 (6) : 405-410
- [31] Annexe 15 du guide communautaire des Bonnes Pratiques de Fabrication - Qualification et Validation - Septembre 2001
- [32] FDA NEWS, The executive Briefing Series from the Food and Drug Administration FDA, strategies for successful companywide implementation, Pharmaceutical Change Control, 2013 ;
- [33] Procédure interne HPA, SOP MAITRISE DES CHANGEMENTS, 2018 ;
- [34] C. ANCEL Les modifications liées au procédé. STP PHARMA PRATIQUES, 2003, 13 (6) : 422-423
- [35] Russell, S. J., & Norvig, P. (2010). Artificial intelligence : a modern approach. Prentice Hall Press
- [36] Andreas NEUMANN Docteur de l'Ecole Nationale des Ponts et Chaussées. Thèse Doctorale : INTRODUCTION D'OUTILS DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE DANS LA PRÉVISION DE PLUIE PAR RADAR, 2007
- [37] Goodfellow, I., Bengio, Y., & Courville, A. (2016). Deep learning. MIT press.
- [38] Hastie, T., Tibshirani, R., & Friedman, J. (2009). The elements of statistical learning: Data mining, inference, and prediction. Springer Science & Business Media.
- [39] Sutton, R. S., & Barto, A. G. (2018). Reinforcement learning: An introduction. MIT press.
- [40] LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. (2015). Deep learning. Nature, 521(7553), 436-444

- [41]. Ren, S., He, K., Girshick, R., & Sun, J. (2015). Faster r-cnn: Towards real-time object detection with region proposal networks. In *Advances in neural information processing systems* (pp. 91-99).
- [42] Radford, A., Wu, J., Child, R., Luan, D., Amodei, D., & Sutskever, I. (2019). Language models are unsupervised multitask learners. *OpenAI Blog*, 1(8), 9.
- [43] Kober, J., & Peters, J. (2010). Reinforcement learning in robotics: A survey. *The International Journal of Robotics Research*, 32(11), 1238-1274.
- [44] Réseaux neuronaux : Une introduction accompagnée d'un modèle Java de Jean Philippe Rennard, 2006 ;
- [45] Buchanan, B. G., & Shortliffe, E. H. (1984). *Rule-Based Expert Systems: The MYCIN Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project*. Addison-Wesley.
- [46] Hayes-Roth, F. (1985). Expert systems. *Communications of the ACM*, 28(9), 988-998.
- [47] Buchanan, B. G., & Shortliffe, E. H. (1984). *Rule-based expert systems: The MYCIN experiments of the Stanford Heuristic Programming Project*. Addison-Wesley.
- [48] Jackson, P. (1998). *Introduction to Expert Systems*. Addison-Wesley.
- [49] Giarratano, J., & Riley, G. (2004). *Expert Systems: Principles and Programming*. Course Technology.
- [50] Turban, E., & Aronson, J. E. (2001). *Decision support systems and intelligent systems* (Vol. 6). Prentice Hall.
- [51] Hayes-Roth, B. (1985). Knowledge-based systems: A tutorial. *Communications of the ACM*, 28(9), 932-942.
- [52] Schneider, G., & Fechner, U. (2005). Computer-based de novo design of drug-like molecules. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(8), 649-663.
- [53] Tan, A. C., & Gilbert, D. (2003). Applications of expert systems in personalized medicine. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 4(4), 435-447.
- [54] Getz, K. A., Wenger, J., Campo, R. A., & Seguire, E. S. (2008). Assessing the impact of protocol design changes on clinical trial performance. *American Journal of Therapeutics*, 15(5), 450-457.

ANNEXES

ANNEXE I :Application Android pour la maîtrise du changement''

En complément de notre système expert pour la gestion des anomalies en industrie pharmaceutique, nous avons développé une application Android dédiée à la maîtrise du changement. Cette annexe met en lumière cette application et son rôle dans l'amélioration des processus de changement au sein de l'industrie pharmaceutique.

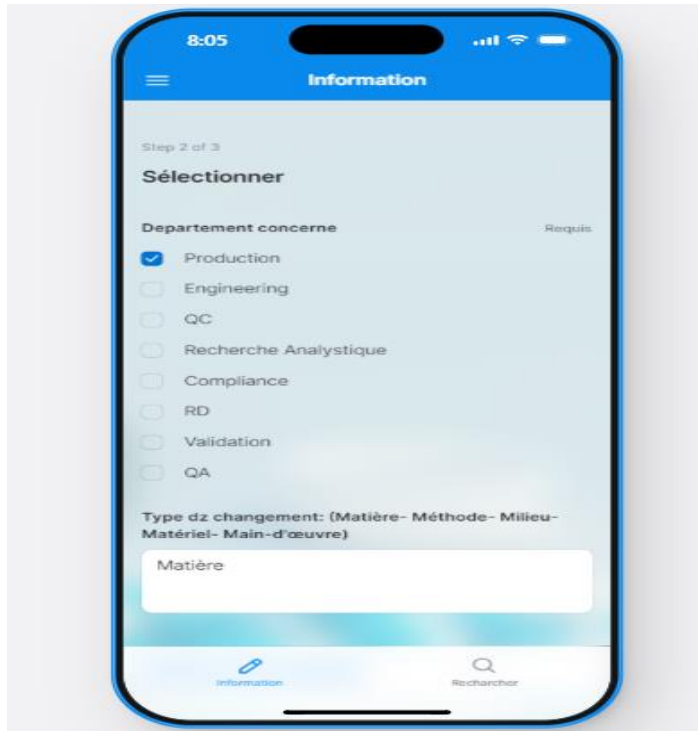
L'application se compose de cinq interfaces distinctes, chacune offrant une fonctionnalité spécifique.

Les figures suivantes présentent une illustration détaillée du fonctionnement de l'application PharmaChange Tracker, accompagnée d'un exemple concret pour une meilleure compréhension.

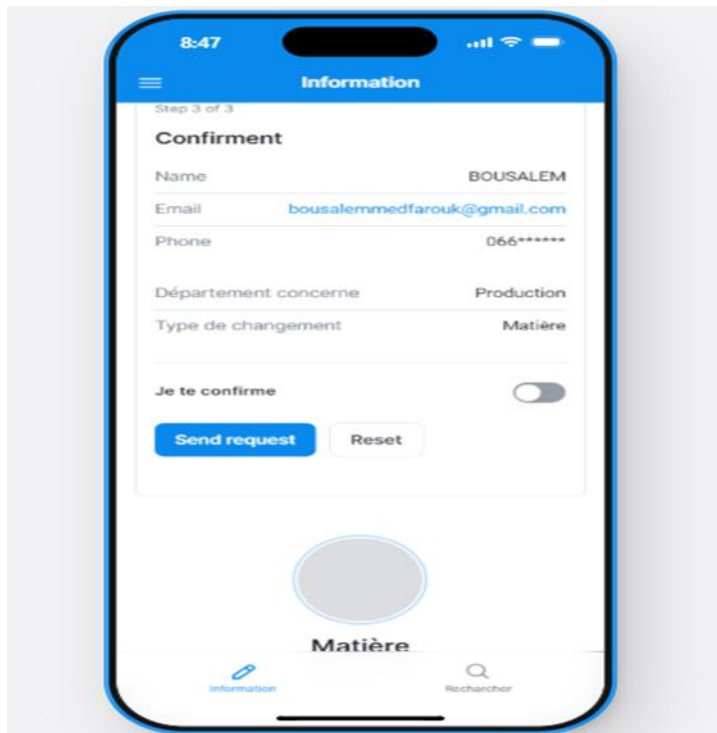
1. La première interface de l'application est dédiée à la saisie des coordonnées et informations personnelles nécessaires pour chaque utilisateur.



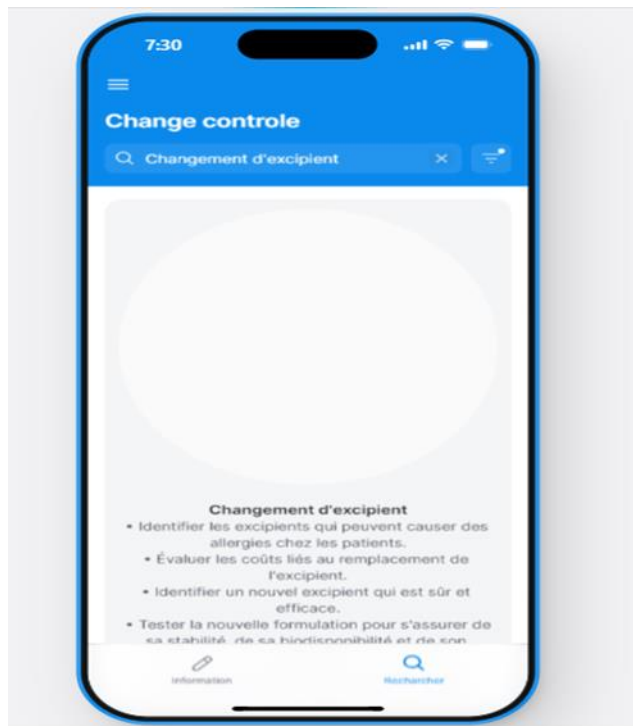
2. La deuxième interface de l'application permet aux utilisateurs de sélectionner le département concerné par le changement et ainsi les 5M.



3. La troisième c'est l'interface de confirmation.



4. L'interface de recherche



5. L'interface de résultats et de plan d'action



ANNEXE II : Définition et abréviation

CAPA	Action corrective & action préventive.
Action corrective	Les mesures prises pour corriger les problèmes de produits <u>existants</u> , tels que les écarts de fabrication, les investigations OOS, le rappel des produits, les réclamations, les constatations d'audit ou d'autres non-conformités et de les réparer.
Action préventive	Les mesures prises pour éliminer la cause d'une non-conformité, d'un défaut ou d'une autre situation indésirable potentielle ; une action préventive peut en résulter ; de la tendance des données en cours, des données analytiques, des résultats de l'audit, des revues examens annuels des produits, etc.
La différence entre une action corrective et une action préventive.	La procédure suivie pour une action corrective ou préventive peut être utilisée pour l'un ou l'autre. Cependant, une action corrective est une réaction à un problème qui s'est déjà produit, comme un dysfonctionnement de la machine, une déviation s'est produite lors de la fabrication d'un produit spécifique. D'autre part, une action préventive est initiée pour empêcher un problème potentiel, comme l'analyse de tendance pour certains produits a montré que sur une période de temps, les résultats de la perte à la dessiccation ont tendance à atteindre la limite de contrôle.
Investigation	Toutes les étapes, études et examens approfondis, impartiaux, bien documentés, et scientifiquement judicieux utilisés en temps opportun pour déterminer la cause principale de la situation indésirable en se basant sur l'analyse des causes racines.
Cause racine	La raison spécifique qui s'est produite et l'obtention d'une situation indésirable, c'est l'objectif principal de l'enquête.
Analyse de la cause racine (RCA)	C'est une méthode de résolution des problèmes utilisée pour identifier la cause racine des fautes ou des problèmes ; C'est un outil conçu pour aider à identifier non seulement quoi et comment un événement s'est produit, mais aussi pourquoi il s'est passé, en demandant "Pourquoi ?" Questionner et creuser profondément dans la situation jusqu'à ce que la cause racine du problème soit découverte.
Remède/ action correctrice	La correction est une action prise pour éliminer une non-conformité détectée, telle que la réparation, le retraitement ou l'ajustement.
CAPA à court terme	CAPA critique où toutes les actions doivent être prise dans le mois.
CAPA à moyen terme	CAPA majeur où toutes les actions doivent être prise dans les trois mois
CAPA à long terme	CAPA mineur où toutes les actions doivent être prise dans l'année.
CAPA proactive	CAPA ouverte de manière proactive pour éviter qu'un écart ne se produise en premier lieu tel que des observations liées à des données de tendance, des audits, des inspections, etc....

Efficacité de la CAPA (CAPA Effectiveness)	Preuve objective démontrant qu'une CAPA mis en œuvre provenant d'une non-conformité a atteint les objectifs énoncés et a éliminé ou réduit le risque associé sans introduire de potentiel nouveaux risques qui n'existaient pas à l'origine.
CAPA répétés pour la même cause racine	<p>Les CAPA ouvertes et fermées et ont été répétées pour la même cause racine dans le même domaine / processus de travail ou similaire, c'est-à-dire avec une CAPA répétée au moins 12 mois en arrière. CAPA provenant de la même nature de déviation.</p> <p>Considérer la véritable cause racine, pas seulement la catégorie générale comme "erreur humaine / opérateur" ou "erreur de méthode", mais au moins un niveau plus profond, c.-à-d.</p> <p>Rappel de formation sur la même étape de la même SOP dans la même zone ou dans une zone similaire ou maintenance préventive tardive répétée d'un même équipement ou d'un équipement similaire.</p>
CAPA nécessitant un rappel de formation	<p>CAPA ayant été ouvertes pour rappel de formation du personnel, c.-à-d. CAPA immédiate qui nécessite le rappel de formation sur certaines procédures opérationnelles standard (SOP) ou méthode d'analyse (MoA) (c.-à-d. s'attaquer à une cause racine de manque de formation ou de formation inadéquate)</p> <p>À exclure la formation sur les documents nouvellement mis à jour tels que les méthodes d'analyse, les SOP, etc.</p>
Problème critique (Critical Issue)	Une condition ou un problème pouvant affecter directement (ou a effectivement affecté) l'identité, le dosage, la qualité et la pureté du produit commercialisé ou pourrait conduire à une action des autorités réglementaires, ce qui signifie que ce problème est important et a un effet direct sur la qualité ou l'intégrité du système et des mesures correctives et préventives appropriées doivent être prises immédiatement pour prendre les mesures réglementaires requises si nécessaire, par exemple procéder à un rappel
CAPA immédiate:	Les actions correctives ou préventives à entreprendre immédiatement (telles que mise à jour des procédures, rappel de formation ... etc.)

Temps ajouté (3)

Justification

Nom/Titre :

Date/Visa :

Approbation Directeur Qualité/Désigné:.....

Date/Visa :

II. EVALUATION

IMPACT POTENTIEL

.....

.....

EVALUATION DU RISQUE :

.....

.....

Mineur

Majeur

Critique

CAPA CLASSIFICATION

Immédiate

Court terme

Moyen terme

Long terme

ACTION CORRECTRICE/ IMMEDIATE

.....

.....

III. PLAN D'ACTION

Action Corrective :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....