

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**UNIVERSITÉ de BLIDA 1**

**Faculté de Technologie**

**Département de Génie des Procédés**



# Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

**MASTER EN GENIE DES PROCEDES**

**Spécialité : Pharmacie Industrielle**

Intitulé du mémoire

## **Application d'un système expert pour la gestion et la maîtrise des déviations en industrie pharmaceutique**

Présenté par :

- Melle AIDAOUI Selma.
- Melle FODIL CHERIF Amina.

Encadré par :

Dr CHERIET Nabil.

Année universitaire 2019/2020

## ملخص

يخضع إنتاج الأدوية للعديد من المتطلبات، خاصة من حيث الجودة بسبب هدفها العلاجي. لإتقان هذه الجودة، من الضروري تطوير والحفاظ على نظام قوي وفعال لضمان الجودة، من أجل ضمان جودة المنتجات وفعاليتها وسلامة المرضى. كجزء من الإنتاج، قد تحدث حالات شاذة، تتطلب إنشاء انحراف؛ أي إقامة تحقيق لمعرفة أصل الفشل وتأثيره المحتمل على المنتج والإجراءات الواجب اتخاذها للقضاء على التكرار. في سياق هذا العمل، فإن تقييم أهمية الانحراف الذي تم مواجهته أثناء عملية التصنيع وتحسين الحلول المقدمة ليس مهمة بسيطة تتطلب تحليلات تظل معقدة. لذلك من الضروري تطوير أداة أو منهجية تقدر شدة الانحرافات بطريقة عقلانية ومتجانسة، من أجل توجيه مديري ضمان الجودة في صنع القرار الموضوعي. لذا فإن النظام الخبير هو برنامج كمبيوتر مصمم لحل مشكلة معينة بناءً على تحليل وتمثيل معرفة ومنطق واحد (أو أكثر) من المتخصصين في هذه المشكلة.

## RESUME

La production des médicaments est assujettie à de nombreuses exigences, notamment en matière de qualité du fait de leur visée thérapeutique. Pour maîtriser cette qualité, il est essentiel de développer et d'entretenir un système d'assurance de la qualité robuste et performant, afin de garantir aux patients la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits. Dans le cadre d'une production, des anomalies peuvent survenir, nécessitant alors la mise en place d'une déviation ; c'est-à-dire la mise en place d'une investigation afin de connaître l'origine de la défaillance, son impact potentiel sur le produit et les actions à mener pour supprimer la récurrence.

Dans le cadre de ce travail, l'évaluation de la pertinence d'une déviation rencontrée lors du processus de fabrication et l'optimisation des solutions apportées n'est pas une tâche simple. Elle nécessite des analyses qui demeurent complexes. Il est alors crucial de développer un outil ou une méthodologie qui estime la sévérité des déviations de façon rationnelle et homogène, afin d'orienter les responsables de l'assurance qualité dans une prise de décision objective. Alors un système expert est un programme informatique destiné à résoudre un problème précis à partir d'une analyse et d'une représentation des connaissances et du raisonnement d'un (ou plusieurs) spécialistes de ce problème.

## **ABSTRACT**

The production of drugs is subject to many requirements, particularly in terms of quality due to their therapeutic aim. To master this quality, it is essential to develop and maintain a robust and efficient quality assurance system, in order to guarantee patients the quality, efficacy and safety of products. As part of a production, anomalies may occur, requiring the establishment of a deviation; that is to say the establishment of an investigation in order to know the origin of the failure, its potential impact on the product and the actions to be taken to eliminate the recurrence.

In the context of this work, assessing the relevance of a deviation encountered during the manufacturing process and optimizing the solutions provided is not a simple task requires analyzes which remain complex. It is therefore crucial to develop a tool or methodology that estimates the severity of deviations in a rational and homogeneous manner, in order to guide quality assurance managers in objective decision-making. So an expert system is a computer program designed to solve a specific problem based on an analysis and representation of the knowledge and reasoning of one (or more) specialists in this problem.

## *DEDICACES*

C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie ce modeste travail qui est le fruit de ma profonde reconnaissance :

### À MA CHÈRE ET TENDRE MERE

Nul mot ne parviendra jamais à exprimer l'amour que je te porte. Ton amour, ta patience, ton encouragement et tes prières ont été pour moi le gage de la réussite. J'espère que ce travail soit à tes yeux le fruit de tes efforts et un témoignage de ma profonde affection. Qu'ALLAH te bénisse et t'alloue bonne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse à mon tour te combler.

### À MON CHER PERE

Signe de fierté et d'honneur. Ce travail est le tien. Trouve ici toute mon affection et ma profonde gratitude pour toutes ces années de sacrifice pour moi.

### À MON FRERE ABDELLAH et MA SŒUR KARIMA

Qui m'ont soutenu durant tout mon parcours d'études et que je ne retrouve pas des mots pour les remercier, je leurs dis un Grand merci pour tout.

### À MA CHERE GRAND-MERE MATERNELLE

Je te dédie aujourd'hui ma réussite qui est l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières, Je voulais surtout que tu te réjouisses avec moi ce jour-là. Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis

### À MES ONCLES, MES TANTES, MES COUSINS ET COUSINES

### À MA BINOME : AMINA

### À MES ENSINGNANTS ET TOUS MES AMIES

### À TOUS CEUX QUE J'AIME DANS LE MONDE, MERCI.

*SELMA*

# DEDICACES

Je dédie ce modeste travail à l'être le plus cher à mon cœur, à celui qui m'a toujours guidée par ses conseils et qui m'a encouragée à poursuivre mes études :

« MES CHERES PARENTS »

Vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection pour vous, j'espère être à la hauteur de vos attentes. Puisse DIEU le tout puissant vous garder et vous procurer santé et bonheur.

À MES SOEURS FATIMA ZOHRA ET NADIA

Merci pour vos encouragements et pour votre bonté.

À MES FRERES SID AHMED ET MOHAMED

En témoignage de la fraternité, avec mes souhaits de bonheur de santé et de succès.

À MES PETITS-FILS NIHAL, ABDE DJALIL, RAHMA, ABDE RRAHIM  
ET MANEL

À MA GRAND-MERE ET MON GRAND-PERE MATERNELLE

À MA FAMILLE

Mes chères tantes, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines.

À mon espoir dans la vie, mon fiancé YASSINE.

À MES AMIS

Qui m'ont toujours encouragé et à qui je souhaite plus de succès.

À MA chère BINOME : SELMA

À MES ENSINGNANTS TOUT AU LONG DE MA VIE SCOLAIRE

Et à tous ceux que j'aime dans le monde, MERCI.

AMINA

# *REMERCIEMENTS*

**Louanges à Allah seigneur des mondes**

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

Au terme de ce travail de mémoire de master, les mots justes sont difficiles à trouver pour exprimer nos remerciements.

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.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements envers notre professeur et encadreur, Dr. CHERIET Nabil, nous sommes honorées que vous ayez accepté de nous superviser pour ce travail. Nous tenons à lui remercier pour sa disponibilité, son encadrement, sa confiance et ses conseils avisés et pour le temps consacré à la relecture et à l'amélioration de cette thèse ;

Nous remercions également les autres membres du jury d'avoir accepté de bien vouloir nous consacrer du temps pour juger et évaluer notre travail ;

Nous tenons aussi à remercier la responsable d'assurance qualité Mme MEKHALDI Amel et l'ensemble du personnel de HIKMA PHARMA, pour leur soutien et leurs conseils qui m'ont permis de découvrir et de mieux comprendre le monde de l'industrie pharmaceutique en générale et le domaine de la qualité dans sa globalité ;

Nous n'oserons oublier de remercier tout le corps professoral de notre établissement, pour le travail énorme qu'il effectue pour nous créer les conditions les plus favorables pour le déroulement de nos études ;

Nos remerciements chaleureux s'adressent également à tous ce qui ont contribues de prêt ou de loin à la réalisation de ce mémoire de fin d'études qui fut difficile mais très bénéfique a tout point de vue ;

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

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	1
<b>CHAPITRE I : GESTION DE LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	
I.1 La qualité.....	4
I.2 Les référentiels utilisés en qualité.....	5
I.2.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication .....	5
I.2.2 Les pharmacopées .....	8
I.2.3 International Conference of Harmonization.....	8
I.2.4 Les normes.....	9
I.2.4.1 International Organization for Standardization.....	10
I.3 Les concepts liés à la qualité pharmaceutique.....	12
I.3.1 L'assurance qualité.....	12
I.3.2 Le contrôle qualité .....	12
I.3.3 La gestion du risque qualité .....	12
I.4 Assurance Qualité .....	13
I.4.1 Les Activités principales de l'assurance qualité.....	15
I.4.2 L'auto-inspection ou Audit interne.....	15
I.5 Les méthodes de gestion de la qualité.....	16
I.5.1 La roue de Deming .....	16
I.5.2 Le diagramme d'Ishikawa .....	17
I.5.3 La règle des « cinq pourquoi » .....	19
I.5.4 La méthode QQQCP .....	20
I.5.5 Le diagramme de Pareto .....	22
I.5.6 L'AMDEC .....	22
I.5.7 Le Six Sigma.....	24
I.5.8 La règle des 8D .....	25
I.5.9 Le brainstorming.....	26
I.5.10 La méthode 5S .....	27
<b>CHAPITRE II : TECHNIQUE DE GESTION DES DEVIATIONS</b>	
II.1 Définition d'une déviation.....	29
II.2 Classification des déviations.....	29
II.2.1 Classification par sujet.....	29
II.2.2 Classification par type.....	30
II.2.3 Classification selon la criticité.....	30
II.3 Les étapes d'une déviation.....	31
II.4 Investigation des causes racines.....	32
II.5 Mise en place d'un plan d'action.....	33
II.6 Suivi de l'efficacité de plan d'action.....	34
<b>CHAPITRE III : GENERALITE SUR SYSTEME EXPERT</b>	
III.1 L'Intelligence Artificiel et le Système Expert .....	35
III.1.1 L'Intelligence Artificiel .....	35
III.1.1.1 Définition.....	35
III.1.1.2 Le But de l'Intelligence Artificiel.....	35

III.1.1.3 Types de l'intelligence artificielle.....	35
III.1.2 Le Système Expert.....	36
III.1.2.1 Définition.....	36
III.1.2.2 Constitution.....	36
III.1.2.3 Rôle.....	37
III.2 Comparaison entre le Système Expert et la programmation Classique.....	37
III.3 Architecture générale sur système expert.....	37
III.4 Processus de développement d'un système expert.....	40
III.5 Les principaux modes de représentation des connaissances.....	42
III.6 KAPPA-PC générateur de systèmes experts.....	43
III.6.1 Présentation de KAPPA-PC.....	44
III.6.2 Les classes et objets dans Kappa-PC.....	45
III.7 La représentation de la connaissance dans DEVIATION ANALYSIS.....	46
III.8 Représentation des connaissances opératoires de l'expert par des règles de production.....	46
III.8.1 Les règles de production : principes généraux.....	46
III.8.1.1 La Règle.....	47
III.8.1.2 Qu'est-ce qu'une priorité de règle?.....	47

## **CHAPITRE IV : L'APPROCHE DE GESTION DES DEVIATIONS PAR SYSTEME EXPERT**

IV.1 Identification des différentes sources des déviations dans labo HIKMA.....	49
IV.2 Approche d'estimation de degré des déviations .....	50
IV.3 Approche de gestion des déviations.....	53
IV.4 Méthodologie de clôture dans déviations.....	54
IV.4.1 initiation du rapport de déviation.....	54
IV.4.2 Evaluation initiale.....	57
IV.4.3 Investigation.....	58
IV.4.4 Evaluation finale.....	59
IV.4.5 Rapport d'investigation.....	59
IV.4.6 CAPAS.....	60
IV.4.7 Approbation de l'AQ et clôture.....	61

## **CHAPITRE V : SYSTEME EXPERT ET IMPLEMENTATION**

V.1 Architecture interne du système.....	63
V.2 Implémentation.....	65
V.2.1 L'utilisation des méthodes.....	65
V.2.2 L'utilisation des fonctions.....	66
V.3 Comment Fonctionne notre Système Expert.....	67
V.4 Exemple Applicable.....	72
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>76</b>

## **ANNEXES**

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## ABREVIATIONS

AFNOR : Agence Française de Normalisation

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

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments

AQ : Assurance Qualité

BPF : Les Bonnes Pratiques de Fabrication

BSI : British Standards Institute

CAPA : Corrective Action, Préventive Action

CEN : Comité Européen de Normalisation

CLIPS : C Language Integrated Production System

CQ : Contrôle Qualité

DMAIC : Define, Measure, Analyse, Improve, Control

GMPs : Good Manufacturing Practices

IA : Intelligence Artificiel

ICH : International Conference of Harmonization

IPC : In Process Control

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

LCQ : Laboratoire Contrôle Qualité

OMS : organisation mondiale de la santé

OOS : out of spécifications

SE : Système Expert

SMQ : système de management de la qualité

SOP : Standard Operating Procedure

USP : United States Pharmacopeia

## LISTE DES FIGURES

Figure I.1 : Adéquation entre les exigences clients / entreprise.....	5
Figure I.2 : Schéma d'un système de management de la qualité.....	11
Figure I.3 : Processus de la gestion du risque qualité.....	13
Figure I.4 : Organigramme d'un département qualité.....	16
Figure I.5 : Roue de Deming.....	17
Figure I.6 : Diagramme d'Ishikawa.....	18
Figure I.7 : La règle des 5 pourquoi.....	20
Figure I.8 : La méthode QQQQCP.....	21
Figure I.9 : Schéma d'un diagramme de Pareto.....	22
Figure I.10 : L'Approche de 6 sigma.....	24
Figure I.11 : Les étapes de six sigma DMAIC.....	25
Figure I.12 : Les étapes de la méthode 8D.....	26
Figure II.1 : Schéma de la méthode de résolution de problème.....	32
Figure II.2 : Résolution de problème.....	34
Figure III.1 : Architecture d'un système expert.....	38
Figure III.2 : le cycle de développement.....	41
Figure III.3 : Représentation de la connaissance.....	42
Figure III.4 : L'écran de KAPPA-PC.....	44
Figure III.5 : Graphe d'héritage des classes et objets du système expert développé.....	45
Figure III.6 : Règle deviation148 écrite sous KAPPA-PC.....	47
Figure IV.1 : la classification de la criticité de déviation selon la grille AMDEC.....	52
Figure IV.2 : Flow chart Déviation & investigation.....	62

Figure V.1 : Organigramme général de notre système expert.....	64
Figure V.2 : Arbre des classes mères avant instanciation.....	65
Figure V.3 : la création des instances et des sous classes dans le deviation analysis.....	66
Figure V.4 : Interface de la fonction.....	67
Figure V.5 : Interface du menu principal.....	68
Figure V.6 : Interface du menu "Fiche d'identification déviation".....	68
Figure V.7: Interface du menu "Fiche de déclaration de déviation" .....	69
Figure V.8 : Interface du menu "Description déviation".....	69
Figure V.9 : Interface du menu "Niveau déviation".....	70
Figure V.10 : Interface du menu "ESTIMATION".....	71
Figure V.11: Interface du menu "Rapport d'estimation de niveau des déviations ".....	71

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau III.1 : Les différents modes de représentation de la connaissance.....	43
Tableau IV.1 : les niveaux et indices de gravité.....	50
Tableau IV.2 : les niveaux et indices de fréquence.....	51
Tableau IV.3 : les niveaux et indices de détectabilité.....	52
Tableau IV.4 : Exemple d'une déviation rencontrées lors de la production.....	56

## **INTRODUCTION GENERALE**

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. [1] Elle se doit d'avoir un système d'assurance qualité performant qui permet de garantir l'efficacité et la sécurité des produits mis sur le marché.

Le médicament est un produit de consommation utilisé en vue d'une thérapie à court ou à long terme. [2] Sa production est soumise à de nombreuses exigences, notamment en matière de qualité. La qualité dépend entre autres des matières premières, du conditionnement et de la validation des procédures analytiques et de fabrication qui reprend en détail chacune de ces étapes depuis l'origine des matières premières, leurs spécificités et leurs contrôles, jusqu'au conditionnement final, ainsi que les études de stabilité qui permettent de déterminer la durée de vie du produit. La qualité est aussi garantie par les audits faits par les inspecteurs des autorités des affaires réglementaires pour déterminer dans quelle mesure les BPF sont respectées. [3]

Dans la réalité quotidienne du fonctionnement normal d'un établissement pharmaceutique, il arrive que des changements et des déviations par rapport aux référentiels surviennent. Ces déviations peuvent avoir un impact direct ou indirect sur la qualité d'un produit. [3] Il est donc nécessaire de mener à bien les investigations liées à des déviations qualité. Ces investigations sont déterminantes pour découvrir les problèmes à l'origine des déviations 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. [4]

Aujourd'hui, les systèmes experts constituent une technologie bien définie faisant partie des systèmes à base de connaissances. Donc ils sont des systèmes qui agissent ou se comportent à tous égards comme un expert humain. Ils sont essentiellement conçus pour résoudre des problèmes très complexes et rigides, par raisonnement sur les connaissances, de la même manière qu'un expert le ferait. [5]

Pour cela, trois acteurs principaux doivent contribuer à l'élaboration d'un système expert à savoir : l'utilisateur final, l'expert du domaine et l'ingénieur de connaissances. L'interaction entre ces trois acteurs amènera à l'élaboration d'une première version de systèmes experts

contenant une base de connaissances, une base de faits et un moteur d'inférence effectuant une forme définie de raisonnement. [6]

L'objectif de ce mémoire est donc de répondre à la problématique suivante : comment évaluer et maîtriser les différentes déviations rencontrées par un système expert ?

Ce travail s'articule en cinq chapitres ; le premier chapitre présente la qualité en industrie pharmaceutique, l'étude du contexte, des exigences réglementaires et normatives actuelles et l'amélioration continue du système qualité pharmaceutique ainsi que les outils qualité majoritairement utilisés en industrie pharmaceutique.

Le deuxième chapitre présente comment se déroule la gestion des déviations qualité et les moyens mis en œuvre pour permettre la résolution de ces déviations grâce à l'utilisation d'un ou plusieurs outils qualité.

Le troisième chapitre introduit la notion de système expert ; la Comparaison entre le Système Expert et la programmation Classique ; l'architecture générale de système expert et leurs processus de développement.

Le quatrième chapitre détaillera de manière plus précise l'analyse et la gestion des déviations qualité, plus pratique réalisé dans l'industrie pharmaceutique HIKMA PHARMA.

Le dernier chapitre parle sur le système expert et l'implémentation.

Ce travail est basé sur des cas réels rencontrés lors de notre stage de fin d'étude à HIKMA, unité de Baba Ali (Alger, Algérie).

Hikma Pharmaceuticals est une entreprise pharmaceutique d'origine jordanienne spécialisée dans les génériques, dont le siège social est situé à Londres, donc c'est une entreprise mondiale avec une présence locale en Algérie depuis 1994. Elle utilise leur vision unique pour transformer le progrès scientifique en solutions innovantes qui ont le pouvoir de révolutionner la vie des gens à travers le pays.

En Algérie, HIKMA a 4 usines :

- Hikma de Staoueli ; pour la fabrication de formulation générale, c'est une usine a multi-produits.
- Dar El-Arabia (Rahmania) ; pour la fabrication de pénicilline.
- Hikma pharma de Baba Ali ; pour la fabrication des céphalosporines.

- Hikma pharma de Staoueli ; pour la fabrication des médicaments d'oncologie.

Hikma-pharma (site Baba Ali) c'est un site dédié exclusivement à la fabrication locale des formes sèches- antibiotiques, famille des céphalosporines.

Ce site consiste :

- Un magasin pour les articles de conditionnement secondaire.
- Un 2eme magasin pour la matière première et les articles de conditionnement primaire.
- Une zone de production.
- Les utilités ; c'est-à-dire les zones techniques qui suivent la maintenance (le compresseur, la chaudière, le Sheller, HVAC, station de traitement d'eau).

---

*Chapitre I :*  
**GESTION DE LA QUALITE DANS  
L'INDUSTRIE  
PHARMACEUTIQUE**

---

La « gestion qualité » est définie comme l'aspect de management qui détermine et met en place la politique qualité de l'entreprise telle qu'exprimée et autorisée par la direction.

La gestion qualité pharmaceutique permet de concrétiser trois principaux objectifs qui complètent et renforcent les exigences des référentiels :

- Assurer la réalisation du produit : il s'agit d'établir, d'installer puis de maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de produits de qualité appropriée pour satisfaire aux besoins des patients, des professionnels de santé et des autorités réglementaires.
- Etablir et maintenir une phase de maîtrise : L'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits, offrant ainsi l'assurance du maintien de la pertinence et des capacités des processus.
- Faciliter l'amélioration continue : Il convient d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriées sur le procédé et la qualité du produit, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique. Et ce, afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins en qualité. [7]

### **I.1 La Qualité :**

La qualité doit être liée au client et ainsi, la première approche de la définition se base sur la relation client -fournisseur. Dans laquelle la qualité fait intervenir trois acteurs : le fournisseur, le produit et le client. Ce qui conduit au trinôme de la qualité fournisseur – produit – client.

La deuxième approche se base sur la généralisation, l'objet n'est plus limité au produit mais étendu aux activités, aux processus, aux organismes et aux personnes. Dans une société, les hommes se livrent aux activités les plus diverses : intellectuelles, physiques. Il y'aura question de la qualité d'un produit, d'une tâche, d'un opérateur. [8]

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.

La qualité d'un produit ou d'un service dépend de 4 étapes :

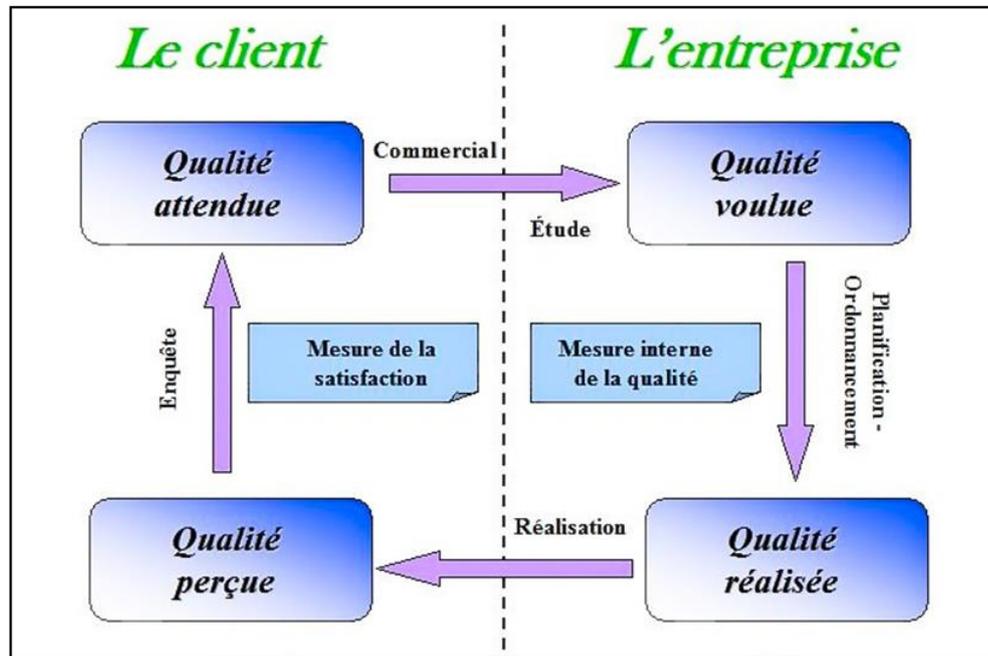


Figure I.1 : Adéquation entre les exigences clients / entreprise.

## I.2 Les référentiels utilisés en qualité :

### I.2.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication : [9]

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) constituent un ensemble de règles, qui ont valeur de loi, et qui décrivent et encadrent la production des médicaments à usage humain et vétérinaire. Elles permettent de garantir un degré élevé de qualité du médicament, afin qu'il puisse être utilisé dans les meilleures conditions par les patients.

Le but étant de mettre en place ce haut niveau de qualité à la source, plutôt que de le contrôler.

Afin de prévenir la non qualité, les principes des BPF sont souvent résumés autour des 5M :

- Matériel : identifié, entretenu nettoyé, qualifié...
- Méthodes : disponibles, détaillées, précises, vérifiées, validées, auditées...
- Main d'œuvre : formée et habilitée au poste de travail...
- Matières : identifiées, contrôlées...

- Milieu : infrastructures de production qualifiées...

Les BPF sont actuellement organisées en 3 parties :

- Partie 1 : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain

- Partie 2 : Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments

- Partie 3 : Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication

La partie 1 est composée de 9 chapitres généraux, ainsi que de 19 annexes et lignes directrices qui viennent les compléter, en apportant des précisions sur certaines activités, et catégories de médicaments particulières.

Ces 9 chapitres sont les suivants :

- Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique

- Chapitre 2 : Personnel

- Chapitre 3 : Locaux et Matériel

- Chapitre 4 : Documentation

- Chapitre 5 : Production

- Chapitre 6 : Contrôle de la qualité

- Chapitre 7 : Activités externalisées

- Chapitre 8 : Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments

- Chapitre 9 : Auto inspections

Les 19 annexes et lignes directrices, quant à elle, sont les suivantes :

- Ligne directrice 1 : Fabrication des médicaments stériles

- Annexe 2 : Fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain

- Ligne directrice 3 : Fabrication des médicaments radio pharmaceutiques

- Lignes directrices 4 et 5 : Sans objet

- Annexe 6 : Fabrication des gaz médicinaux

- Annexe 7 : Fabrication des médicaments à base de plantes
- Ligne directrice 8 : Echantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement
- Ligne directrice 9 : liquides, crèmes et pommades
- Ligne directrice 10 : Fabrication de préparations pressurisées en aérosol à inhaler, présentées en récipients munis d'une valve doseuse
- Annexe 11 : systèmes informatisés
- Ligne directrice 12 : Utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments
- Ligne directrice 13 : Fabrication des médicaments expérimentaux
- Annexe 14 : Fabrication des médicaments dérivés du sang ou du plasma sanguin
- Annexe 15 : Qualification et validation
- Annexe 16 : Certification par une personne qualifiée et libération des lots
- Ligne directrice 17 : Libération paramétrique
- Ligne directrice 18 : Sans objet
- Ligne directrice 19 : Echantillon de référence et échantillon modèle

La partie 2 a pour but de fournir un guide de Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives, sous un système approprié de management de la qualité. Cela inclut toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, d'étiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage...

Pour la partie 3, concernant les documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication, elle reprend des textes de l'ICH Q9 relatifs au management du risque, et de l'ICH Q10, relatifs au système qualité pharmaceutique. Elle donne également des recommandations sur les exigences internationales pour la certification des lots.

### **I.2.2 Les pharmacopées :**

Le terme pharmacopée signifie l'art de préparer les médicaments.

A l'origine, elles désignent des ouvrages qui recensent les plantes, ainsi que les substances d'origine minérale ou animale, ayant des propriétés thérapeutiques.

Aujourd'hui, les pharmacopées désignent un ouvrage, à caractère obligatoire, qui décrit :

- Les critères de puretés des matières premières entrant dans la composition des médicaments
- La formule et les modes de préparation des médicaments composés
- Les méthodes de contrôle utilisées pour qu'ils soient conformes à la libération sur le marché
- Les différentes techniques d'identification.

L'ensemble de ces caractéristiques, qui permettent de garantir une qualité optimale des médicaments, est regroupé sous forme de monographies régulièrement mises à jour.

Il existe les pharmacopées nationales, telles que la pharmacopée française, la pharmacopée britannique, américaine... et les pharmacopées internationales telles que la pharmacopée européenne, ou celle publiée par l'OMS.

Du fait de l'arrivée de nombreux pays émergents sur le marché du médicament, de nombreuses pharmacopées voient le jour, rendant la situation plus complexe, et posant des problèmes d'harmonisation, notamment concernant les méthodes analytiques.

### **I.2.3 International Conference on Harmonization: [10, 11]**

La conférence internationale sur l'harmonisation qui a été créée en 1990, rassemble des représentants des différents pays d'Europe, du Japon et des Etats-Unis. Elle a pour objectif d'harmoniser les exigences concernant l'enregistrement des médicaments à usage humain, et de discuter de ses aspects scientifiques et techniques. Cette harmonisation vise ainsi à garantir la sûreté, la qualité, et l'efficacité des médicaments enregistrés dans les différents pays participants. Afin de pouvoir faire partie de cette conférence, les pays participants doivent au préalable disposer d'un système certifié et homologué de réglementation pharmaceutique, et de respect des bonnes pratiques de fabrication.

Pour y répondre, l'ICH est divisé en 4 grandes thématiques :

- 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'ICH Q10 "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".

#### **I.2.4 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 communs et 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'analyses 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 process 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.2.4.1 International Organization for Standardization: [12, 13]**

L'ISO a pour traduction française "Organisation Internationale de Normalisation". Il s'agit d'une organisation non gouvernementale dont l'objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant aux secteurs industriels, techniques et économiques.

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

- **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.

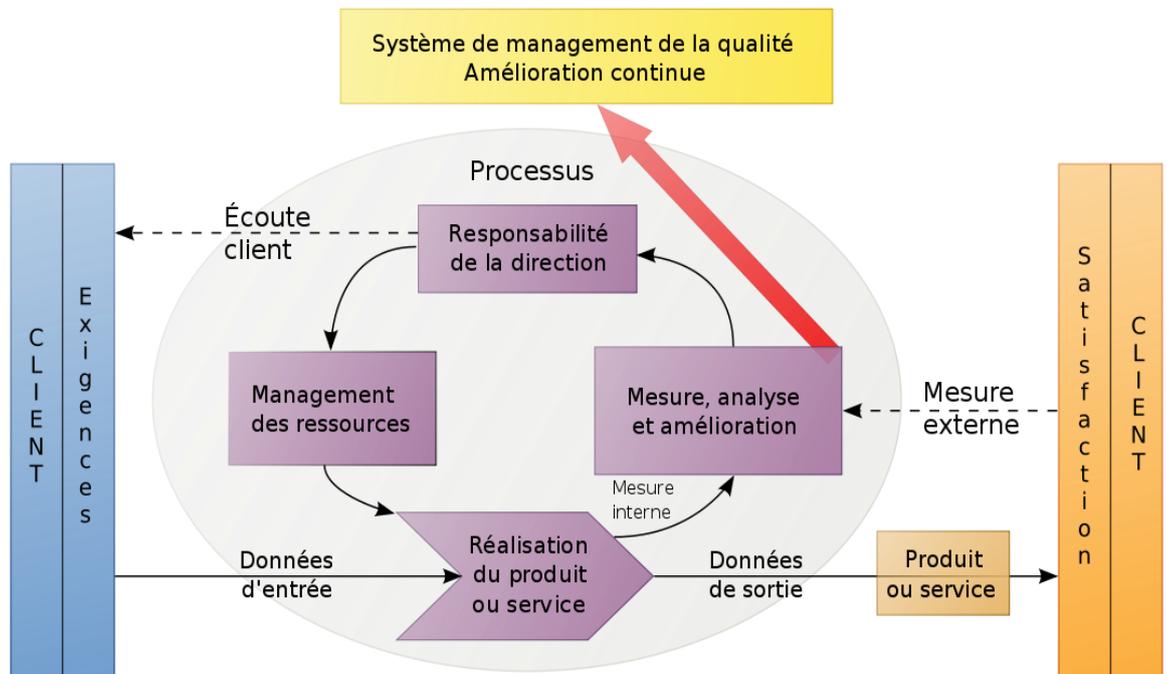
1. L'orientation client
2. Le leadership
3. L'implication du personnel
4. L'approche processus
5. Le management par approche système
6. L'amélioration continue
7. L'approche factuelle pour la prise de décision
8. Les relations mutuellement bénéficiaires avec les fournisseurs

- **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. [12]

- **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. [13]



**Figure I.2 : Schéma d'un système de management de la qualité.**

La mise en place d'une démarche de management de la qualité a pour but d'atteindre certains enjeux :

- Enjeux économiques : fidélisation des clients, accroissement des parts de marché, réduction des coûts de non-qualité, conservation de connaissances et des pratiques d'entreprise, intégration plus efficace des nouveaux collaborateurs
- Enjeux commerciaux : se distinguer des concurrents, conquérir et maintenir des gros marchés

- Enjeux humains et techniques : formation du personnel, intégration des nouveaux collaborateurs, opportunité pour "réveiller" l'entreprise
- Autre enjeu possible : répondre à la réglementation en vigueur. [14]

### **I.3 Les concepts liés à la qualité pharmaceutique :**

#### **I.3.1 L'assurance qualité :**

Dans une entreprise pharmaceutique, l'Assurance Qualité est un outil de gestion qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité du produit. C'est l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

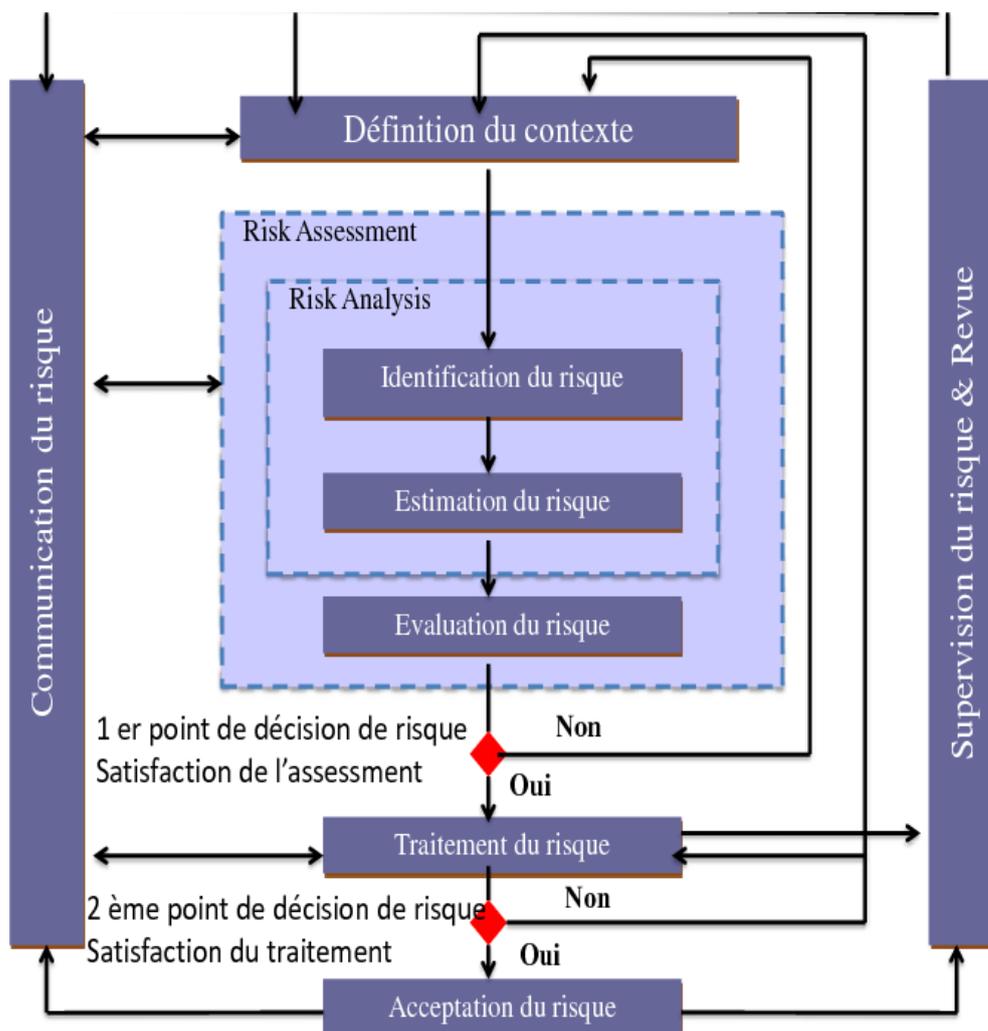
#### **I.3.2 Le contrôle qualité :**

Le Contrôle Qualité est le volet de gestion de la qualité qui concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

#### **I.3.3 La gestion du risque qualité :**

La Gestion du Risque Qualité est un processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie.

Les concepts d'assurance qualité, de contrôle qualité et de gestion du risque qualité représentent les aspects de la gestion qualité et engagent la responsabilité de l'ensemble du personnel. [15]



**Figure I.3 : Processus de la gestion du risque qualité.**

#### **I.4 Assurance Qualité :**

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

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 » [ISO, 2005]. [15] Toutes activités ou actions ayant un 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.

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

La doctrine de l'AQ consiste à écrire ce que l'on veut faire (planifier), dans le but réaliser, de faire ce que l'on a écrit, tout en contrôlant, en agissant et en ajustant ce que l'on a fait (vérifier), et sans oublier d'écrire ce que l'on a fait dans un souci de traçabilité.

Pour que l'AQ d'une entreprise fonctionne, il faut que l'adhésion et la participation de tous les acteurs soient totales à la démarche qualité, et cela est fait via une démarche qualité de la direction qui permet de définir une politique et de donner des objectifs à toutes les activités.

Le système qualité va permettre de planifier, de réaliser, de contrôler et d'agir et /ou d'ajuster les activités, les actions dans le but d'atteindre les objectifs.

Fixer des objectifs a pour but d'atteindre un niveau de qualité élevé, qui doit être maintenu mais qu'il est toujours possible d'améliorer, c'est pourquoi le domaine de l'assurance qualité se doit d'être managé dans le but d'une amélioration continue. Armand V. FEIGENBAUM dit « manager la qualité, c'est manager l'entreprise » [16] [Feigenbaum, 1991].

#### **I.4.1 Les Activités principales de l'assurance qualité :**

Les Activités principales de l'assurance qualité selon ses référentiels sont :

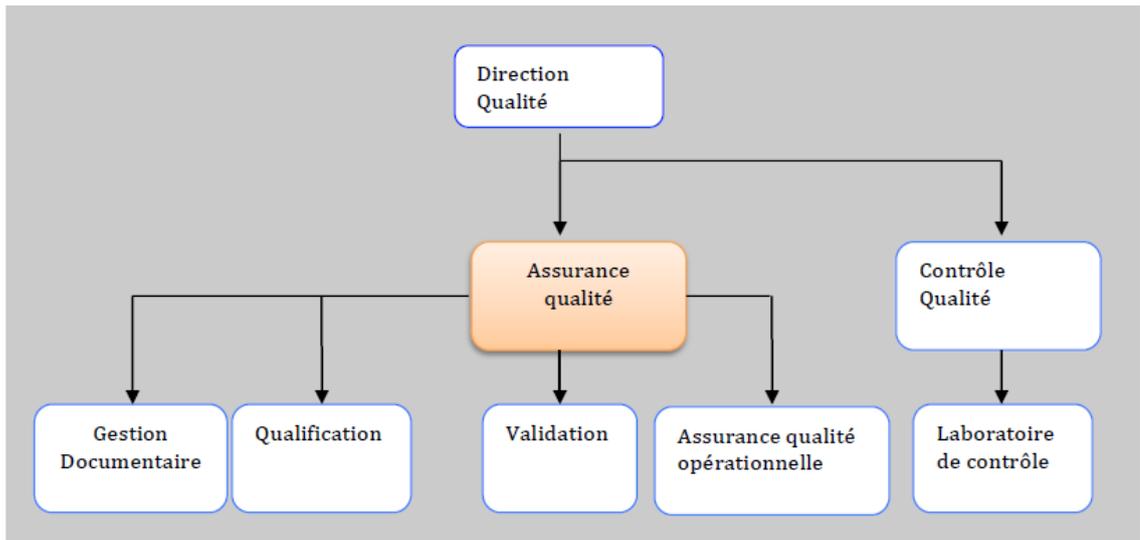
- La coordination de l'élaboration des outils d'assurance qualité
- La rédaction des procédures qualité
- Le contrôle de l'application des procédures et de la réglementation en matière de qualité
- La mise en œuvre des audits qualité des études et des systèmes de production
- L'organisation et planification des audits qualité en fonction des différents services concernés
- L'approbation et suivi de la mise en œuvre d'actions qualité, préventives ou correctives
- Le contrôle et exploitation des audits qualité
- La mise en place et contrôle des indicateurs du tableau de bord qualité
- La proposition et gestion de projets ou d'améliorations de la qualité
- L'animation de méthodes et d'outils qualité (cercles de qualité)
- La sensibilisation et formation des services concernés à la qualité
- Les réponses aux questions interne et externe concernant la qualité
- L'actualisation des systèmes et outils qualité en fonction de leurs évolutions

#### **I.4.2 L'auto-inspection ou Audit interne :**

Pour le service d'Assurance Qualité, ce rôle est essentiel. Les membres du service AQ procèdent régulièrement à des auto-inspections flash (une fois par semaine).

Cela consiste à choisir une ligne de production au hasard et à se rendre sur celle-ci de manière inopinée, le but étant de vérifier que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont respectées par les opérateurs.

Durant cette inspection, les points positifs et négatifs sont relevés et sont transmis aux responsables concernés. Ces derniers sont chargés de mettre d'éventuelles actions correctives en place en cas de non-respect des BPF.



**Figure I.4 : Organigramme d'un département qualité.**

## **I.5 Les méthodes de gestion de la qualité : [17]**

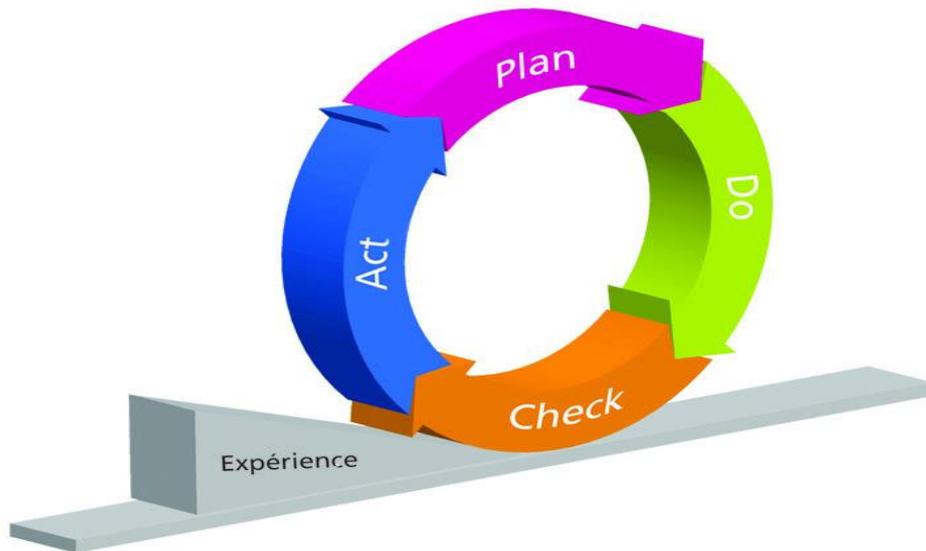
### **I.5.1 La roue de Deming :**

La roue de Deming, du nom de son inventeur, représente une méthode de management de la qualité qui permet de s'inscrire dans un processus d'amélioration continue. Elle est plus que jamais d'actualité.

Cette méthode se décompose en quatre phases, qu'il faut répéter, tant que le niveau de qualité souhaité n'est pas atteint.

Ces quatre phases sont les suivantes :

- Plan : Préparer, planifier ce qu'on va réaliser, établir les objectifs, définir les tâches à exécuter, estimer les coûts...
- Do : Faire, réaliser les tâches prévues
- Check : Vérifier les résultats, et les contrôler avec les prévisions
- Act : Corriger, identifier les causes des écarts entre ce qui était prévu, et ce qui a été réalisé, redéfinir le processus si nécessaire



**Figure I.5 : Roue de Deming.**

On représente une cale sous la roue, symbolisant l'expérience, ce qui exclut tout retour en arrière. A chaque étape, la roue avance d'un quart de tour, symbolisant également cette progression constante, et cette démarche d'amélioration continue.

Cette méthode est particulièrement adaptée à la résolution des problèmes au sein des entreprises. Elle leur permet, grâce à des cycles courts, de se remettre constamment en question. Toutefois, dans le cadre de situations de crise où une solution doit être trouvée d'urgence, cette méthode est trop lourde à mettre en place.

### **I.5.2 Le diagramme d'Ishikawa :**

Le diagramme d'Ishikawa, aussi appelé diagramme en arêtes de poisson, ou diagramme de causes et effets, est également un outil de gestion de qualité qui permet d'identifier les causes d'un problème.

Il s'articule autour du concept des 5M, ce qui signifie que lorsqu'un problème survient, il faut en rechercher l'origine autour des cinq causes suivantes :

- Matières : Les matières premières
- Matériel : L'équipement, les machines, le matériel informatique, les logiciels
- Méthodes : Méthodes techniques et procédures,
- Milieu : L'environnement, le contexte de travail

- Main d'œuvre : Les interventions humaines, le personnel

Certaines variantes existent, puisqu'on parle parfois des « 6M », lorsqu'on ajoute aux cinq domaines précédents, celui de la « Mesure » qui prend en compte le biais ou les erreurs liées aux outils permettant les analyses. Les entreprises de services parlent quant à elle des « 8M », et ajoutent à la version précédente, les notions de « management » et de « moyens financiers ».

Il peut également arriver que le terme de « maintenance », correspondant au « 9ème M » soit ajouté. Un équipement peut donner satisfaction à l'état neuf, ou lorsqu'il est correctement entretenu, mais un défaut de maintenance peut être à l'origine de certains défauts ou de pannes.

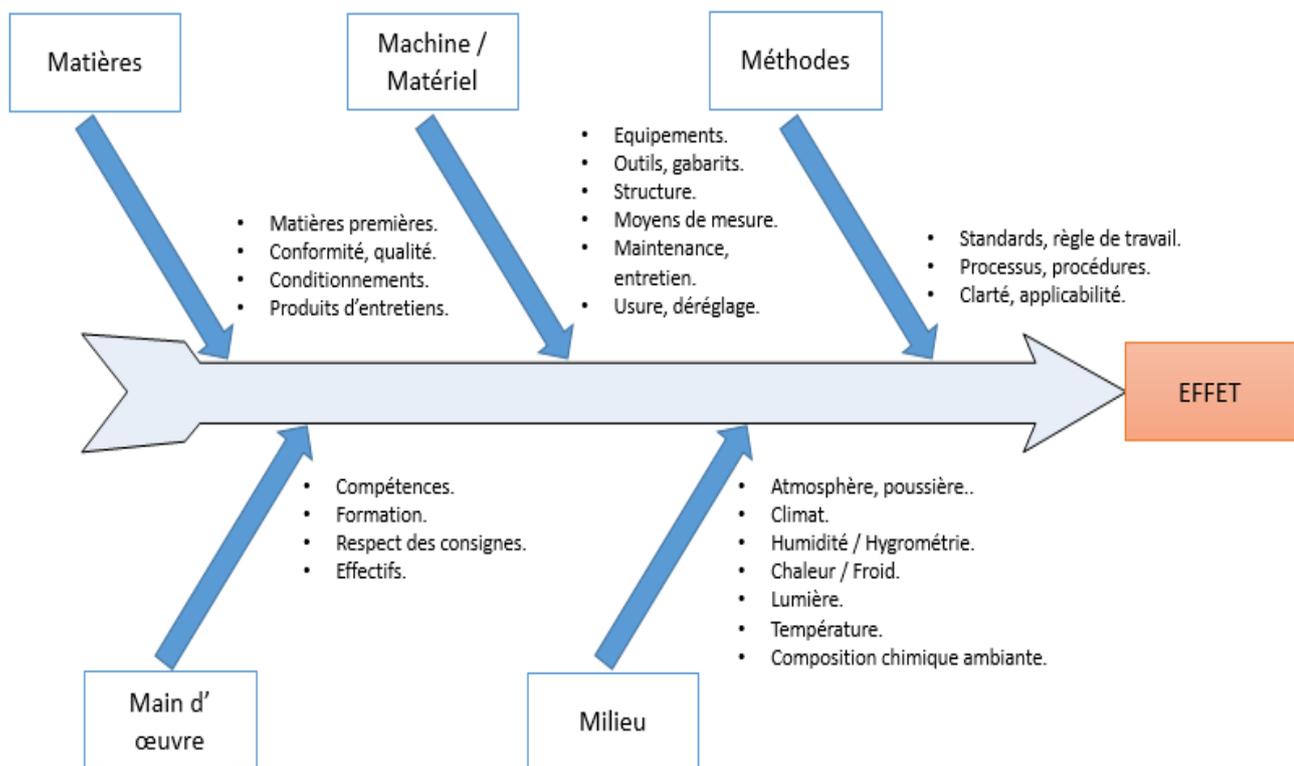


Figure I.6 : Diagramme d'Ishikawa.

### **I.5.3 La règle des « cinq pourquoi » :**

Cet outil permet d'aller plus loin dans la recherche des causes d'une déviation et trouver la cause racine à l'origine du problème. Cette méthode se base sur la répétition de la question "Pourquoi" 5 fois.

En se posant plusieurs fois la question « pourquoi », on retire une à une les différentes couches menant à un problème, pour enfin arriver à la cause racine. En règle générale, il faut se poser cinq fois la question « pourquoi », pour déceler la cause racine. Toutefois, selon la nature du problème, il se peut que l'on ait à se poser plus ou moins de cinq fois la question.

Cette méthode est simple d'utilisation, mais afin de la rendre efficace, il convient de respecter certaines règles, telles que :

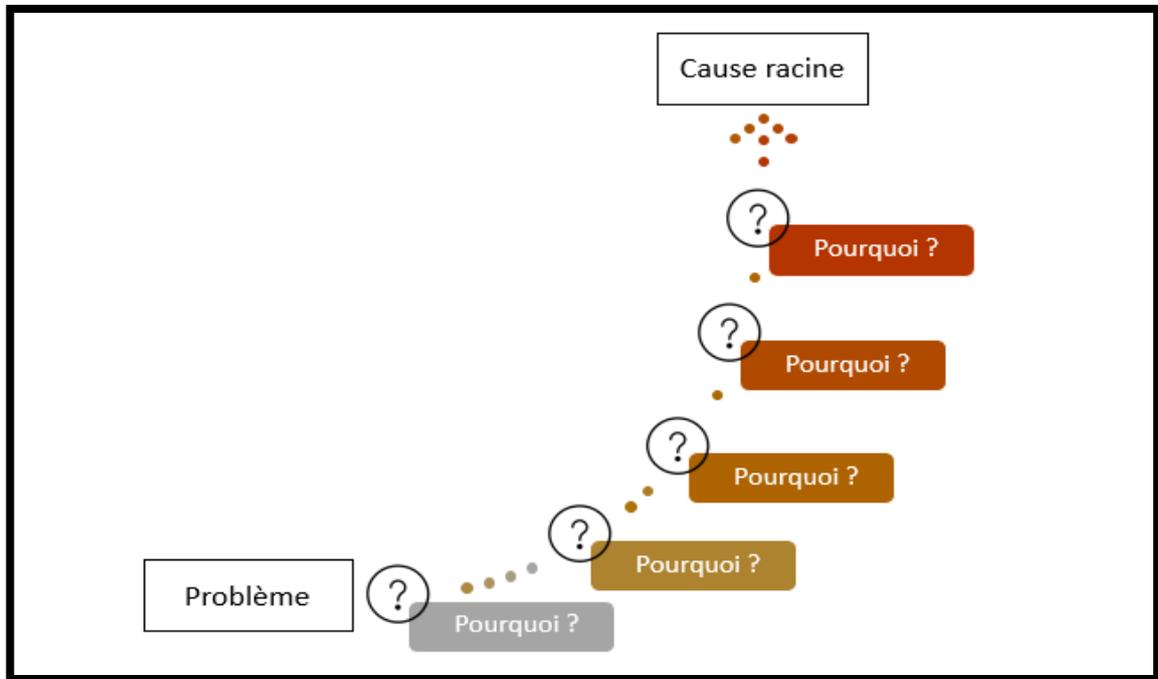
- Ne l'utiliser qu'avec des personnes directement concernées par le problème
- Rester factuel
- Ne pas travailler par déduction, ou en émettant des suppositions
- Se cantonner uniquement aux causes pour lesquelles il est possible d'effectuer un contrôle

Un problème ne se limitera généralement pas à une seule cause, mais la règle des « cinq pourquoi » restera la même. Il faudra ainsi traiter chacune des causes, pour déceler la ou les causes racines.

On peut rapprocher la règle des cinq pourquoi à la règle des « cinq M ». Ainsi, à la question « pourquoi ce problème est apparu », il faudra se poser successivement les questions suivantes :

- Certaines causes proviennent-elles de la main d'œuvre ?
- Certaines causes proviennent-elles des matières utilisées ?
- Certaines causes proviennent-elles des méthodes ?
- Certaines causes proviennent-elles du milieu ou du contexte de travail ?
- Certaines causes proviennent-elles des machines ?

Cette méthode est donc adaptée à de nombreuses entreprises, et permet de résoudre un problème récurrent, qui est celui d'arrêter la recherche de causes dès que la première a été identifiée. Toutefois, pour les cas complexes impliquant plusieurs causes, cette démarche n'est pas adaptée.



**Figure I.7 : La règle des 5 pourquoi.**

#### **I.5.4 La méthode QQQQCP :**

La méthode QQQQCP, également appelée méthode de questionnement, est aussi très utilisée dans le domaine de la qualité. Elle permet, en se posant un certain nombre de questions ouvertes, de cerner précisément un problème, de le résoudre, et d'y apporter des actions correctives.

Elle est adaptable à de nombreuses problématiques, et se décompose en 3 grandes étapes :

- Une description de la situation initiale
- Faire ressortir les problèmes principaux, et les hiérarchiser
- Trouver des solutions, et proposer des actions correctives adaptées

Ainsi, en se posant les différentes questions suivantes, une analyse presque exhaustive de la situation est effectuée, et de nombreux domaines sont explorés. La qualité de la réponse à ces différentes questions, conditionnera celle de l'analyse.

- Quoi : objet, action, procédés...
- Qui : le personnel, les clients, les fournisseurs...
- Où : lieu, services, locaux...
- Quand : durée, fréquence, moment, délai...
- Comment : moyens, procédures, modes opératoires
- Pourquoi : actions correctives, préventives, atteinte des objectifs...

Afin d'affiner l'analyse, on peut également se poser la question « pourquoi », à chaque question du QQQQCP.

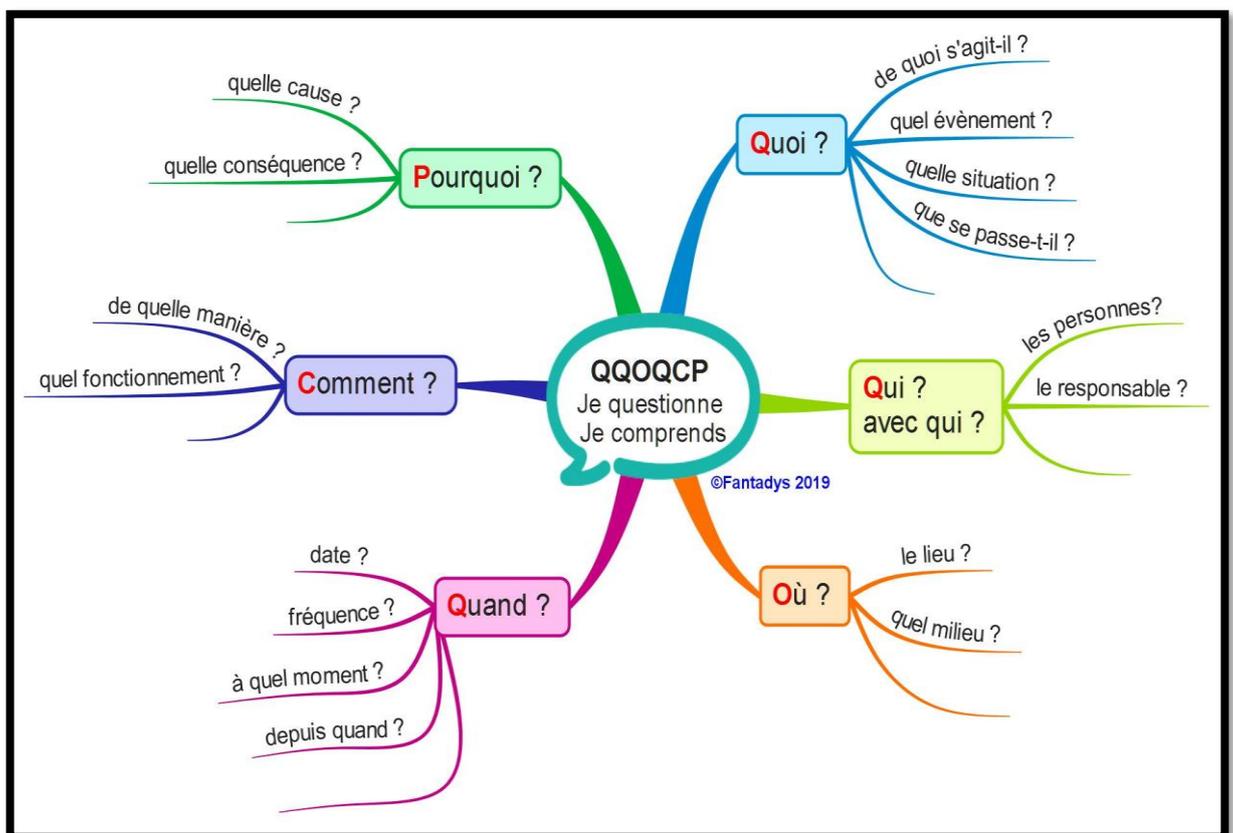


Figure I.8 : La méthode QQQQCP.

### I.5.5 Le diagramme de Pareto :

Issu des analyses de l'économiste VILFREDO PARETO, cet outil est une représentation graphique de l'ensemble des causes liées à une même déviation afin de faire apparaître les causes les plus importantes. Il s'appuie sur la loi empirique des 80/20 : environ 20% des causes expliquent 80% du problème.

Son objectif est d'hierarchiser et de visualiser l'importance relative des différentes causes liées à une déviation pour les classer par ordre décroissant d'importance.

Il permet de faire un choix de priorités sur l'action à entreprendre pour résoudre le problème apparu sur un produit ou un procédé [18].

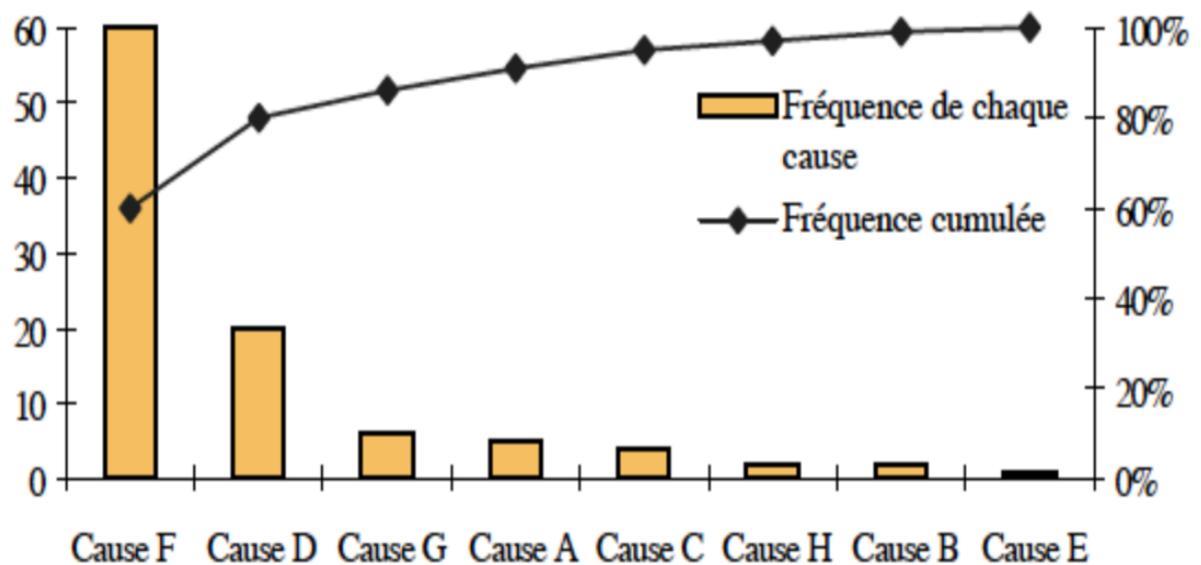


Figure I.9 : Schéma d'un diagramme de Pareto.

### I.5.6 L'AMDEC :

L'AMDEC signifie Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et leur Criticité.

Cette méthode permet d'analyser un procédé pour identifier les potentiels modes de défaillance, leurs effets potentiels, leur criticité en fonction de leur occurrence et de la possibilité de leur détection. Elle permet de définir et prioriser les actions pour accepter, réduire ou contrôler les risques :

- Identifier les défaillances, leurs effets et leurs causes
- Identifier les moyens de contrôle
- Calculer la criticité de ces défaillances selon les tables de cotation et la formule :

$$\text{Gravité (de l'effet) * Occurrence * Détection = Criticité}$$

L'AMDEC permet de hiérarchiser et prioriser les risques selon la criticité ainsi que de déterminer et planifier les actions correctives et préventives.

La méthodologie de l'AMDEC se décompose en plusieurs étapes :

- **La préparation** : pour définir le sujet et former un groupe de travail
- **L'analyse des défaillances** : où l'on identifie tous les modes de défaillances potentielles
- **L'évaluation des défaillances** : qui correspond à la pondération des défaillances potentielles. Pour cela, on détermine 3 critères :

- La gravité G
- La probabilité d'occurrence O
- La probabilité de non détection D

La cotation de chaque critère est généralement réalisée entre 0 et 5. Le produit des 3 notes précédentes permet d'obtenir la criticité.

- **La définition du seuil de criticité** : qui correspond à la valeur de criticité pour lequel le risque est acceptable et pour lequel la recherche d'actions correctives est nécessaire

- **La mise en place des actions correctives** : permet de définir un plan d'action pour réduire la valeur de la criticité sur les défaillances où le niveau de risque est jugé inacceptable

Enfin, il faut reprendre l'analyse à la première étape après le plan d'action qui a modifié le processus afin de réévaluer le risque pour ne pas en créer de plus importants que ceux qui ont été supprimés [19,4].

### I.5.7 Le Six Sigma :

Cette méthode ne consiste pas en un contrôle systématique des produits, mais vise à s'assurer que le processus de fabrication est fiable et reproductible. Elle repose sur deux axes principaux :

- Les avis des clients recueillis par des sondages, des questionnaires de satisfaction, l'analyse des réclamations. Les besoins et les avis de ces derniers doivent être parfaitement compris
- Des indicateurs tels que les ventes, et la fidélité des clients

Le six sigma est aujourd'hui utilisé par bon nombre d'entreprises. Il consiste à réduire la variabilité d'un processus pour améliorer la qualité globale d'un produit, tendre vers le zéro défaut, et ainsi donner satisfaction aux clients. Cette démarche s'inscrit dans un objectif de qualité totale, et vise à éviter tout retour client, toute correction, toute retouche, toute réparation, et surtout, tous les coûts associés. Seuls les produits correspondant exactement aux spécifications doivent être livrés.

La lettre grecque Sigma correspond à l'écart-type, qui est une mesure de dispersion d'un processus. Six sigma correspond donc à six écarts-type, et la méthode vise ainsi à ce que les produits issus d'un même processus, soient compris dans un intervalle s'écartant au maximum de 6 sigma par rapport à la moyenne générale des produits issus de ce processus.

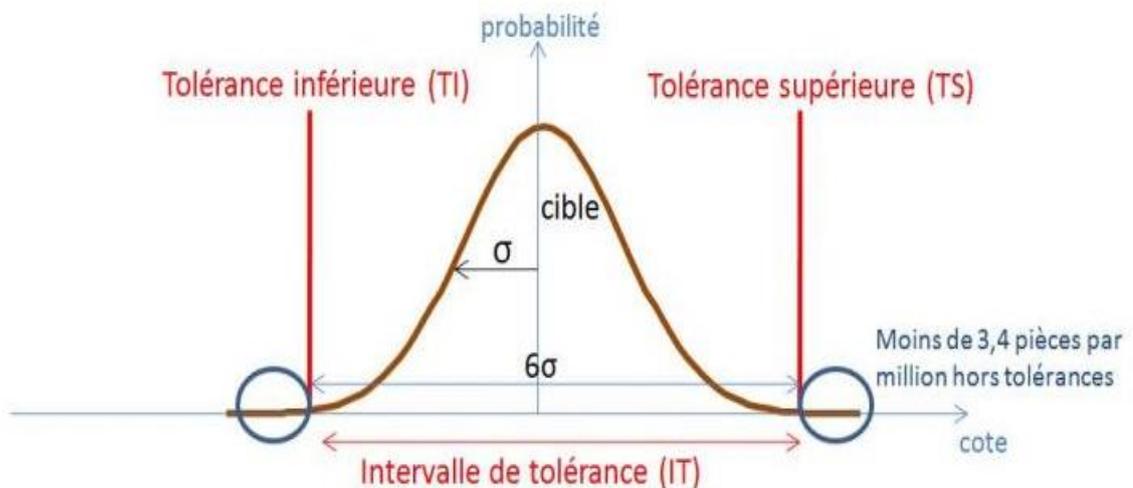


Figure I.10 : L'Approche de 6 sigma.

La méthode des six sigmas utilise l'outil DMAIC, composé de cinq étapes :

- Définir l'objectif
- Mesurer les besoins et les attentes des clients
- Analyser les problèmes, et les faiblesses du procédé de fabrication
- Améliorer constamment le processus
- Contrôler, pour garantir la qualité à long terme

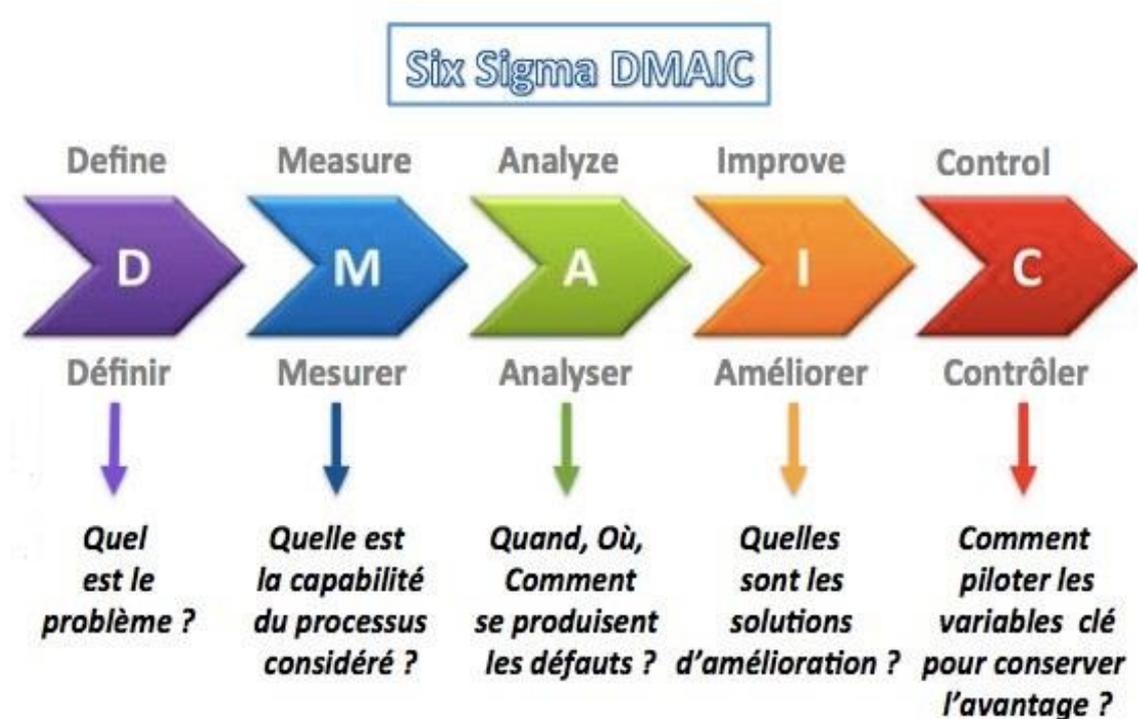


Figure I.11 : Les étapes de six sigma DMAIC.

Avec un process six sigma, on obtient 3,4 défauts par million d'unités produites, ce qui correspond à 99,99966% des produits fabriqués qui ont la qualité requise.

#### I.5.8 La règle des 8D :

La règle des 8D, qui tire son nom de l'anglais « 8 Do », est une méthode collaborative et structurée de résolution des problèmes, répandue dans l'industrie. Elle permet de remonter jusqu'aux causes racines d'un problème, et ainsi éviter que la situation ne se reproduise.

Elle se décompose en 8 étapes :



**Figure I.12 : Les étapes de la méthode 8D.**

### **I.5.9 Le brainstorming :**

Le brainstorming est une méthode controversée, mais toujours très utilisée en qualité pour trouver des solutions à un problème.

Elle se déroule en quatre étapes, qui doivent être rigoureusement respectées pour que la démarche soit productive :

- La phase de constitution d'un groupe de 5 à 10 personnes, possédant une large vision des choses. Pour que ce groupe puisse s'exprimer de manière efficace, il faut veiller à ce que les liens hiérarchiques entre les individus ne soient pas à frein.

- La définition de la question de départ, pour laquelle chacun doit avoir une vision commune du problème à résoudre.

- La phase de recherche d'idées, dont le but est que chacun émette le plus d'idées possible, sans limite ni censure. Aucune de ces idées ne doit être mise de côté.

C'est la spontanéité des participants qui est recherchée à cette étape.

- Classer les idées en éliminant les doublons, celles qui sont le moins appropriées, pour ne garder que les plus pertinentes afin de traiter de problème.

Différents comportements sont à proscrire pour assurer le bon déroulement du brainstorming :

- Il ne faut ni juger, ni critiquer l'avis des autres participants, pour ne pas impacter la libre expression des idées de chacun.
- Eliminer d'emblée les idées semblant trop farfelue, est également à bannir, car souvent, elles ont été à la base des plus grandes innovations.
- Travailler sur un problème au départ trop large ne sera pas non plus judicieux, car trop d'idées risqueraient d'émerger, et le temps imparti deviendrait insuffisant.

Le but sera ainsi de produire le plus d'idées possible, afin de rebondir sur celles-ci, pour trouver une solution au problème.

#### **I.5.10 La méthode 5S :**

Cette méthode fait partie de la démarche qualité. Dans le cadre de la mise en place d'une démarche de qualité totale, elle permet d'optimiser l'organisation, d'augmenter l'efficacité d'un poste de travail, et plus généralement d'une entreprise.

Cette méthode tire son nom de chacune des opérations à effectuer pour qu'elle soit efficace :

- Seiri : Débarrasser et alléger l'espace de travail de tout ce qui n'est pas directement utile, et qui ne sert pas.
- Seiton : Ranger, afin d'optimiser l'organisation du poste de travail.
- Seiso : Nettoyer, et augmenter l'état de propreté des lieux.
- Seiketsu : Ordonner, dans le but d'éviter l'apparition d'un certain désordre, et faire en sorte que chacun puisse s'y retrouver.
- Shitsuke : Etre rigoureux, en appliquant strictement les quatre étapes précédentes pour que la méthode soit réellement performante.

Correctement appliquée, l'entreprise pourra tirer profit de nombreux avantages, puisqu'elle permettra :

- D'optimiser le temps, les conditions de travail, et les déplacements

- D'éviter le désordre, la perte des documents, et la détérioration du matériel
- De limiter les accidents de travail, et d'améliorer le moral et les conditions de travail des employés
- De réduire les dépenses en temps et en énergie
- D'assurer une meilleure qualité de la production
- D'améliorer l'image de l'entreprise, et d'augmenter son chiffre d'affaires

---

*Chapitre II :*  
**TECHNIQUE DE GESTION DES  
DEVIATIONS**

---

## II.1 Définition d'une déviation :

Selon les BPF « tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures doit être évité dans la mesure du possible. En cas d'écart celui-ci doit éventuellement faire l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente. La direction du Contrôle de la Qualité doit être impliquée si nécessaire ».

C'est un écart par rapport à une norme, une règle ou une opération qui peut être provisoire ou définitive. Cette dernière nécessite une étude d'impact qui amène à une décision.

## II.2 Classification des déviations : [20]

### II.2.1 Classification par sujet :

- **Analytique** : déviation subvenue lors d'une analyse.
- **In-process** : déviation détectée lors d'une des étapes du procédé de fabrication.
- **Intrants** : déviations observées dans les matières premières et les articles de conditionnement.
- **Stabilité** : déviations déterminées à la suite d'étude de stabilité des produits finis ou matières premières.
- **Documentation** : tout écart signalé pour le contenu, version, copie ou mise à jours de la documentation approuvée au niveau du site.
- **Préventif** : l'étude a débutée en fonction des hypothèses de risque avant toute déviation.
- **Réception** : non-conformité signalée lors de la réception des intrants ou des analyses avant libération ayant pour cause le fournisseur.
- **Stockage** : écarts déterminés lors du l'entrepôt des intrants, matériels ou autres.
- **Technique** : écarts constatés dans le matériel et l'équipement mécaniques.
- **Validation** : Déviations déterminées lors de la validation ou revalidation d'un procédé.
- **Qualification** : Déviations déterminées lors de la qualification des équipements.
- **Système d'information** : écarts observés dans le système d'information.

- **Calibration** : Écarts déterminés dans les résultats des étalonnages vérification ou lors du processus d'étalonnage des équipements de mesures.
- **Produit** : Tout résultat de l'analyse des produits et produits semi-finis étant hors limites et d'autres écarts déterminés pour avoir un impact sur le produit sont évalués dans cette classe

### II.2.2 Classification par type :

- **Main d'œuvre** : la déviation est causée en raison de toute action incomplète et/ou d'erreur lors de l'application.

Les écarts dans la mise en œuvre découlant de l'erreur, "formation du personnel" est généralement la mesure d'urgence à prendre.

Formation à donner au personnel l'action préventive est une exclusivité pour ce personnel

- **Matériel** : Des erreurs peuvent survenir dans de tels écarts si l'équipement ne remplit pas les conditions requises. Ces types d'écarts provient de la conception, l'installation de ou de toute application après l'installation.

Les actions de protection sont déterminées en fonction des résultats de ces évaluations.

- **Méthode** : Dans ce type d'écarts, la raison de l'erreur est qu'aucun système n'est déterminé pour empêcher l'erreur ou que le système actuel utilisé n'est pas suffisant.

L'installation d'un système qui empêche des erreurs similaires peut être considérée comme une action urgente. Cependant, on examine l'extension et l'applicabilité du nouveau système à former.

- **Matière** : Ce sont les écarts constatés pour tout intrant lors de la réception, contrôle avant libération, au niveau de la pesée ou avant utilisation pour la fabrication.
- **Milieu** : Environnement physique ou les éléments externes qui influencent les conditions de production du produit (la chaleur, le froid, les variations de température, le bruit, lumière, poussière, localisation signalétique...etc.)

### II.2.3 Classification selon la criticité :

- **Déviations Mineures** : lorsque la déviation n'affecte aucun attribut de qualité, paramètre de processus critique ou équipement ou instrument critique pour le processus ou le

contrôle, il serait classé comme mineur et traité comme tel par la procédure applicable sur le site.

- Déviations Majeures : lorsque la déviation affecte un attribut de qualité, paramètre de processus critique ou équipement ou instrument critique pour le processus ou le contrôle, dont l'impact négatif sur les patients (ou personnel/ environnement) est improbable, l'écart est classé comme majeur nécessitant une action immédiate, une investigation, et une documentation telle qu'elle est indiquée dans SOP approprié.
- Déviation critique : lorsque la déviation affecte un attribut de qualité, paramètre de processus critique ou équipement ou instrument critique pour le processus ou le contrôle, dont l'impact négatif sur les patients (ou personnel/ environnement) est hautement probable, y compris une situation menaçant la durée de vie d'un produit sur le marché (quand les produits ne sont pas sous le contrôle du site de fabrication), l'écart est classé comme critique nécessitant une action immédiate, une investigation, et une documentation telle qu'elle est indiquée dans SOP approprié.

Il peut s'agir, d'une part, de déviations internes comme les déviations qualité internes à proprement parler ou toute remarque issue d'audits internes. D'autre part, on distingue les déviations externes qui concernent les réclamations ou toute remarque issue des inspections des autorités.

Parmi l'ensemble des déviations enregistrées sur un site, les déviations qualité sont, en général, les plus courantes.

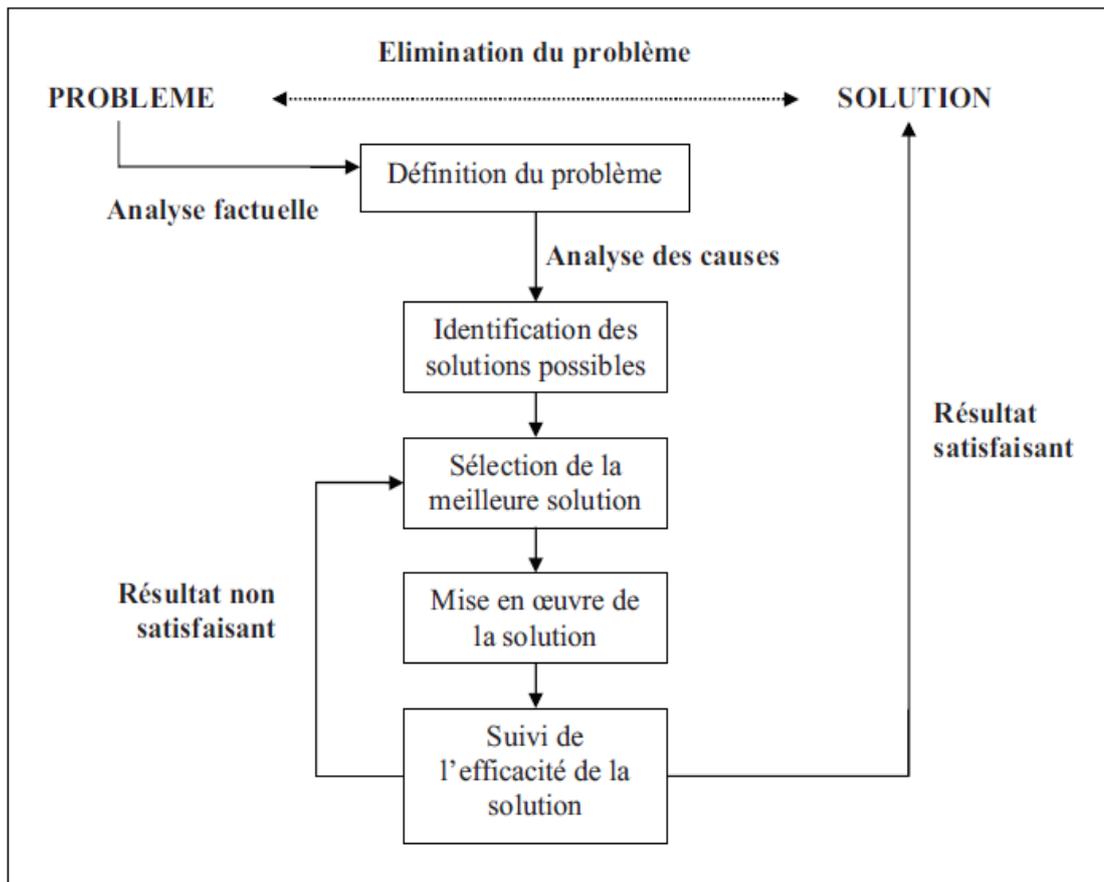
Une déviation qualité est un écart imprévu d'une procédure ou d'un document écrit, pendant une étape de fabrication ou de contrôle. Il peut s'agir aussi d'une non-conformité à des spécifications approuvées ou toute défaillance de systèmes relatifs aux BPF. Les déviations sont évaluées selon l'écart à la conformité et / ou au risque qu'elles présentent pour la santé du patient et / ou les exigences des autorités réglementaires.

### **II.3 Les étapes de la gestion d'une déviation :**

La gestion d'une déviation se fait en plusieurs étapes :

- Détection du problème
- Description du problème
- Analyse des écarts

- Identification des causes potentielles
- Identification de la cause racine
- Décision qualité
- Définition de la solution la plus adaptée
- Mise en œuvre de la solution
- Suivi de l'efficacité de la solution



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

#### **II.4 Investigation des causes racines :**

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 »

Tout d'abord, pour clairement identifier le problème il convient d'avoir le recueil des faits qui permet de décrire le problème. Il doit être réalisé avant de qualifier la déviation.

Ensuite, vient la recherche de la cause racine ou cause première. La cause première est l'ensemble des facteurs qui ont contribué à créer le fait générateur de la déviation qualité et le résultat non désiré qui en a suivi. Si cette cause était éliminée ou modifiée, cela aurait prévenu le résultat non désiré. Pour cela, il convient de lister toutes les causes possibles.

Puis vient l'étape qui permet d'éliminer les causes pour lesquelles il y a la preuve que celles-ci ne peuvent pas être retenues : vérification des documents de traçabilité, réalisation de tests (autocontrôle d'appareils, contrôles sur le produit) et / ou interviews de personnes. Ne sont retenues que les causes probables qui doivent être approfondies pour trouver la cause racine.

Enfin, il y a l'évaluation des impacts : il faut déterminer le périmètre de la déviation c'est-à-dire son importance sur le produit et / ou le système impacté, sa récurrence, les risques pour le patient, les conséquences réglementaires et les effets sur l'organisation du service.

## **II.5 Mise en place d'un plan d'action :**

Le traitement de la déviation est certes utile puisqu'il permet d'évaluer l'impact sur le produit et de mettre en place des actions immédiates qui sont des actions prises rapidement pour sécuriser un produit. Néanmoins, ce traitement n'est pas nécessairement suffisant et il faut parfois agir plus en profondeur en mettant en place un plan d'action. Le plan d'action correspond à l'ensemble des CAPAs liées à une déviation et qui sont mises en place.

Il existe différents niveaux d'actions pour les CAPAs :

- **une correction** : action prise pour éliminer une non-conformité détectée
- **une action corrective** : action prise pour éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou une situation indésirable pour prévenir sa récurrence
- **une action préventive** : action prise pour éliminer la cause d'une 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. [21,22]

## II.6 Suivi de l'efficacité de plan d'action :

Une fois les actions correctives et préventives mises en place, il est nécessaire, au bout d'une période de temps prédéfinie (3 ou 6 mois en règle générale même s'il est plus cohérent de le faire après 10ancements de processus aboutissant au problème), de vérifier que cette implémentation a été efficace. Cette dernière phase du processus CAPA est très souvent négligée par les laboratoires pharmaceutiques qui se contentent de penser que la réflexion quant aux actions à mettre en place a été suffisante pour que celles-ci, une fois implémentées, portent automatiquement leurs fruits. D'autant plus que les entreprises confondent souvent cette étape avec l'étape de vérification de l'implémentation effective des actions. Ceci, pourtant, n'est pas une évidence. En effet, l'investigation a pu aboutir à déterminer une cause racine qui n'est pas la bonne ou bien les actions correctives et préventives identifiées ont pu être mal choisies. Si tel est le cas, seul le suivi de l'efficacité permettra de prouver l'effet positif ou non des actions et, en cas d'absence d'effet positif, de remettre en cause le processus CAPA qui a été mené et donc de le reprendre. [23]

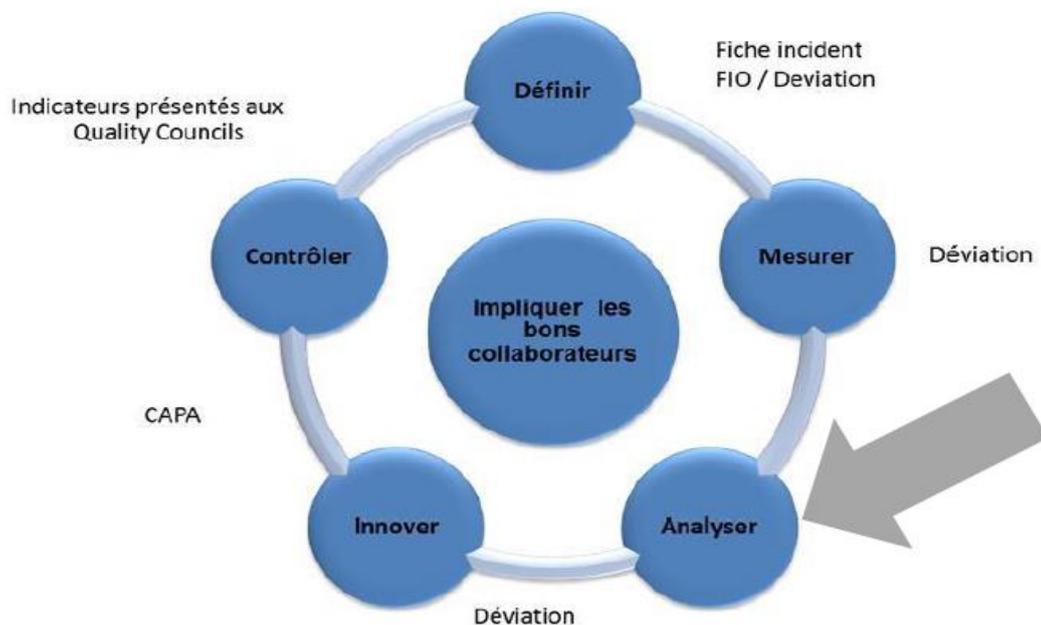


Figure II.2 : Résolution de problème.

---

*Chapitre III :*  
**GENERALITE SUR SYSTEME  
EXPERT**

---

### **III.1 L'Intelligence Artificiel et le Système Expert :**

#### **III.1.1 L'Intelligence Artificiel :**

##### **III.1.1.1 Définition :**

L'intelligence artificielle, souvent abrégée avec le sigle IA, est définie par l'un de ses créateurs, Marvin Lee Minsky, comme : " la construction de programmes informatiques qui s'adonnent à des tâches qui sont pour l'instant, accomplies de façon plus satisfaisante par des êtres humains car elles demandent des processus mentaux de haut niveau tels que : l'apprentissage perceptuel, l'organisation de la mémoire et le raisonnement critiquée. "

Pour les sciences cognitives, tout robot possède un certain degré d'« intelligence » à partir du moment où il est capable de s'adapter à l'environnement et résoudre des problèmes. Les limites sont toutefois difficiles à établir. [24]

##### **III.1.1.2 Le But de l'Intelligence Artificiel :**

Le but de l'Intelligence Artificielle (IA) est de concevoir des systèmes capables de reproduire le comportement de l'humain dans ses activités de raisonnement.

L'IA se fixe comme but la modélisation de l'intelligence prise comme phénomène (de même que la physique, la chimie ou la biologie qui ont pour but de modéliser d'autres phénomènes). [25]

##### **III.1.1.3 Types de l'intelligence artificielle :**

###### **A / Intelligence artificielle forte :**

Le concept d'intelligence artificielle forte fait référence à une machine capable non seulement de produire un comportement intelligent, mais d'éprouver une impression d'une réelle conscience de soi, de « vrais sentiments », et une compréhension de ses propres raisonnements.

###### **B /Intelligence artificielle faible :**

La notion d'intelligence artificielle faible constitue une approche pragmatique d'ingénieur : chercher à construire des systèmes de plus en plus autonomes, des algorithmes capables de résoudre des problèmes d'une certaine classe, etc... Mais, cette fois, la machine simule l'intelligence, elle semble agir comme si elle était intelligente. (Il s'agit donc d'un programme préalable effectué par l'homme, ex : Jeu d'échec en ligne). [24]

### III.1.2 Le Système Expert :

#### III.1.2.1 Définition :

C'est un outil capable de reproduire les mécanismes cognitifs d'un expert, dans un domaine donné. Il s'agit de l'une des voies tentant d'aboutir à l'Intelligence Artificielle. [26]

Il s'agit donc d'un programme qui simule le raisonnement d'un spécialiste dans un domaine précis et dont les compétences sont évaluées à un niveau élevé d'expertise. Le système Expert est un programme interactif qui, par des questions et des réponses, permet à l'utilisateur de prendre des décisions suite à des raisonnements.

Il est possible de compléter la définition d'un système Expert en indiquant qu'il remplace un expert humain et devient un outil de travail et d'aide dans des domaines comme le diagnostic (médical ou technique), la prévision, la classification, le dépannage .... Un système Expert est composé d'une base de faits, d'une base de règle est d'un moteur d'inférence. [27]

La base de faits et la base de règles forment la base de connaissance.

#### III.1.2.2 Constitution : [28]

Un système expert est composé de :

➤ **La base de connaissances :**

– base de faits : code la connaissance sur l'étude en cours

Son état évolue en cours d'expertise (mémoire de travail)

– base de règles : code la connaissance sur le domaine.

Fixe pour plusieurs expertises.

Règle : SI condition ALORS action

➤ **Le moteur d'inférences :**

– composés des algorithmes utilisés pour la déduction :

- chaînage avant
- chaînage arrière
- calcul des faits déductibles

- calcul de question
- chaînage mixte

### **III.1.2.3 Rôle :**

Les rôles des systèmes experts dépendent du contexte dans lequel ils sont appliqués dont notamment :

a. Pour la résolution de problèmes difficiles, ils permettent :

- D'agir efficacement et rapidement devant un problème posé
- De tirer des conclusions à partir de relations complexes
- D'expliquer le raisonnement

b. Pour le niveau d'intervention, ils permettent :

- De remplacer un expert (pour automatiser une tâche routinière ou par besoin d'une expertise dans un environnement hostile).

- D'assister un expert (pour gérer la complexité ou pour améliorer la productivité)

c. Pour les autres tâches, ils permettent :

- De capter et préserver le savoir faire
- Rassembler et organiser une connaissance disséminée entre plusieurs experts
- D'aider à la diffusion des connaissances. [29]

### **III.2 Comparaison entre le Système Expert et la programmation Classique :**

Dans un système expert, le contrôle est fait par le moteur d'inférence à partir de règles très générales, alors que dans un langage de programmation classique, il est mêlé aux connaissances. En principe, ce moteur est « universel », c'est-à-dire qu'il ne dépend pas des connaissances qu'il traite et peut s'appliquer quel que soit le domaine. En pratique, il en est autrement et certains moteurs sont plus adaptés à certaines classes d'application. [30]

### **III.3 Architecture générale sur système expert :**

L'architecture d'un système expert peut être décomposée en cinq composants AJITH, A. (2005). En premier lieu, nous retrouvons la base de connaissance (knowledge base) qui contient l'expertise sous forme de règles. Le second composant est un moteur d'inférence.

Celui-ci a comme objectif de chercher des relations entre l'information que nous lui fournissons et donner des réponses, des prédictions ou des suggestions, comme le ferait un expert humain. Il existe deux types de méthodes d'inférence que le moteur puisse avoir dépendamment de son implémentation : le chaînage avant ou le chaînage arrière. [31]

Le chaînage avant consiste à débiter à partir des faits et se diriger vers les conclusions. Ainsi, les données connues dirigent l'inférence en enchaînant les règles les unes aux autres pour en arriver à la conclusion. À l'inverse, le chaînage arrière consiste à débiter à partir d'une conclusion et effectuer un travail de retour en arrière pour revenir aux faits. Donc à partir d'un but ou d'une conclusion, le moteur d'inférence parcourt les règles pour en déduire les données qui ont permis d'en arriver à la conclusion. Les deux premiers composants que nous venons de mentionner, combinés à une base de faits qui contient des observations, vont permettre au système d'inférer et de faire des déductions. Également, il est possible que nous retrouvions un module d'explication (explanation facility) qui permet aux utilisateurs du système de comprendre plus facilement comment un résultat a été obtenu. Il peut aussi y avoir un module d'acquisition de la connaissance (knowledge base acquisition facility) qui permet d'ajouter facilement de nouveaux composants dans la base de connaissance. Finalement, un tel système possède une interface utilisateur (user interface) qui permet d'afficher les signaux que nous désirons envoyer. [32]

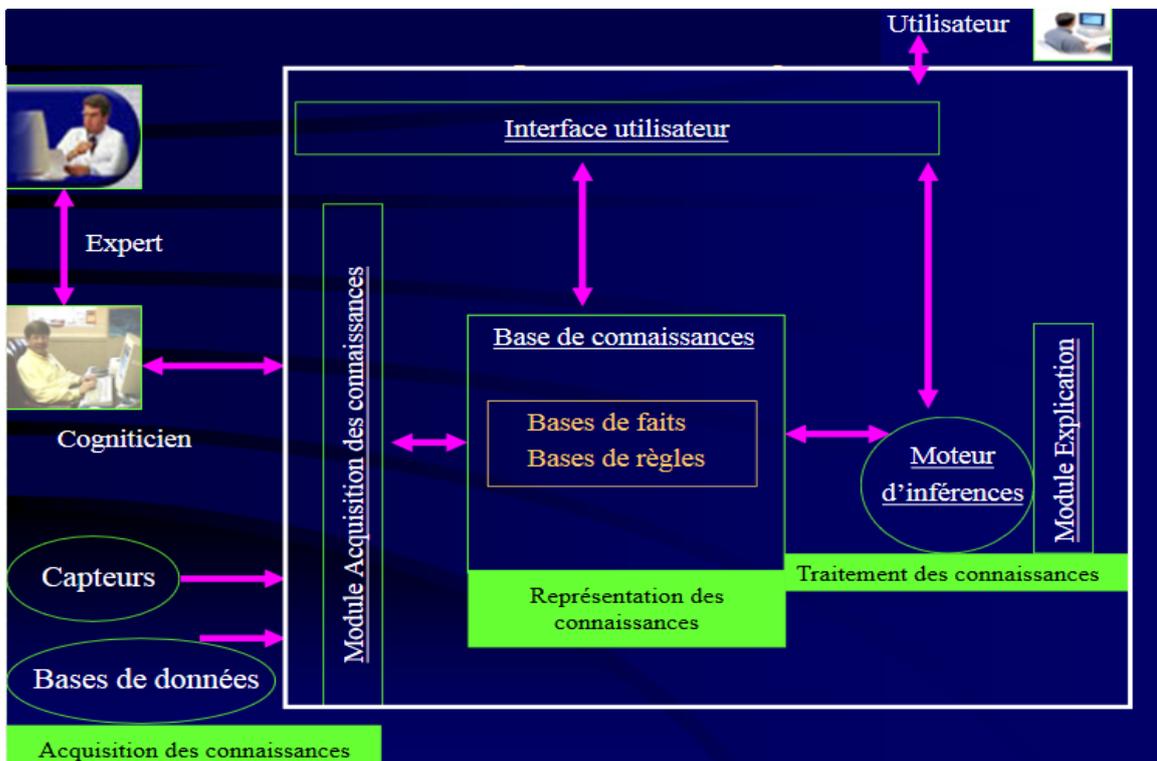


Figure III.1 : Architecture d'un système expert.

Tel qu'illustré dans la « figure III.1 », voici les composantes principales d'un système expert :

- **Interface utilisateur :**

Elle permet aux utilisateurs de consulter le système pour résoudre un problème donné du domaine d'expertise

- **Base de connaissances :**

Elle contient les connaissances de l'expert

Elle est écrite dans un langage de représentation des connaissances qui utilise un ou plusieurs formalismes Elle est constituée :

- D'une base de règles : Correspond à la connaissance formalisée recueillies auprès de l'expert

- D'une base de faits : Contient les données concernant les cas à traiter et les résultats intermédiaires

- **Moteur d'inférences :**

Un programme capable de résoudre le problème spécifié en exploitant les informations représentées dans la base de connaissances

Il est en principe indépendant de la base de connaissances et donc du domaine sur lequel il travaille

- **Module d'acquisition des connaissances :**

Une interface permettant à l'expert et au cognicien d'alimenter, de mettre au point et de tester la base de connaissances (insertion, modification et suppression de parcelles de connaissances)

Le cognicien (ou l'ingénieur de la connaissance) est la personne chargée de soutirer les connaissances de l'expert et de modéliser ces connaissances dans un formalisme exploitable par le système

- **Module d'explication :**

Fournit aux utilisateurs et à l'expert

- une trace du raisonnement

-la justification des choix de solutions

### **III.4 Processus de développement d'un système expert :**

Le développement d'un système expert peut être décomposé en cinq étapes [33]. La première consiste à déterminer les exigences du système. La seconde, qui est de loin la plus importante, est l'acquisition de la connaissance dans le but de l'insérer dans le système. En troisième lieu, nous procédons au développement des composants du système (moteur d'inférence, interfaces homme-machine, etc.). Quatrièmement, nous effectuons une série de tests et la validation dans le but de nous assurer que celui-ci reflète bien la réalité et répond aux besoins et finalement, nous rédigeons la documentation et les procédures de maintenance. Regardons maintenant de plus près chacune de ces étapes.

La toute première étape consiste à déterminer les exigences du système. S'il est développé pour un client, nous devons rencontrer ce dernier pour connaître ses besoins et la problématique. C'est primordial de bien comprendre ceux-ci avant d'amorcer le projet si nous voulons être en mesure de livrer un système qui répond aux attentes et au besoin.

Ensuite, nous procédons à l'acquisition de la connaissance qui est l'étape la plus cruciale puisque c'est cette connaissance qui formera le cœur du système [34]. Afin de bien réaliser cette étape, il existe des principes relevant de l'ingénierie de la connaissance qui peuvent être utilisés [35]. Cette forme d'ingénierie implique l'intégration du savoir dans un système informatique dans le but de résoudre des problèmes complexes nécessitant un haut niveau d'expertise. Des méthodes, des langages et des outils spécialisés ont été développées et permettent de gérer efficacement une telle intégration. Par exemple, une bonne pratique en débutant un projet consiste à développer une ontologie qui se définit comme étant une caractérisation formelle des concepts d'un domaine [36]. Celle-ci permet de capturer le savoir, d'explorer des structures sous-jacentes d'un domaine, d'être capable de visualiser, de manipuler, de réutiliser et de mettre à jour la représentation du savoir. Elle permet également de partager cette représentation afin de permettre à tout le monde de l'utiliser et d'avoir la même. Finalement, elle permet d'établir le langage utilisé entre les experts et l'ingénieur de la connaissance donc elle se développe grâce à la collaboration d'experts. Un outil qui permet le développement d'ontologies se nomme Protégé et est présenté en annexe1 [36].

L'étape suivante consiste à implémenter le système en développant les composants.

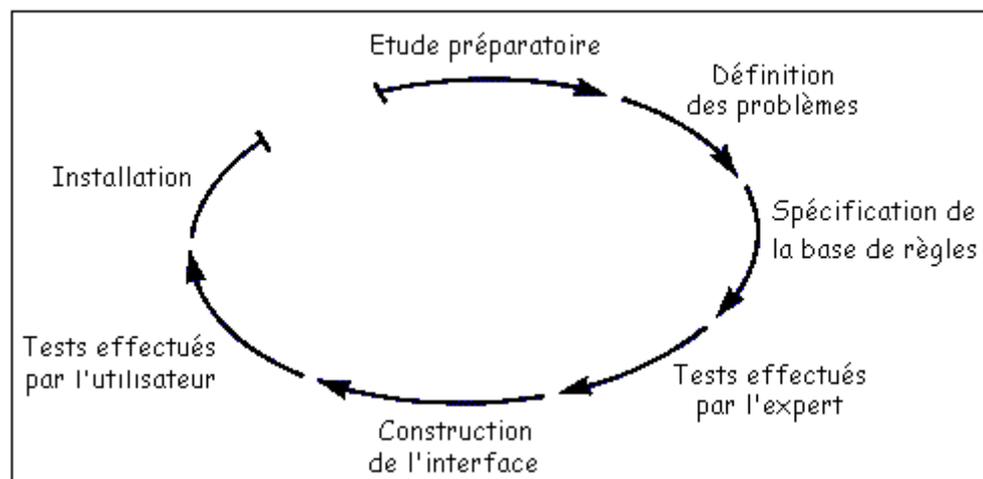
Dans bien des cas, le système peut être divisé en trois principaux composants soit l'interface utilisateur, le moteur d'inférence et l'outil de connexion à une base de données.

Lors de cette étape, un choix technologique s'impose selon la situation et les demandes du client ou de l'industrie et celui-ci peut être fait en regardant les avantages et inconvénients de chacun.

La quatrième étape comprend les tests et la validation du système. Elle n'est pas à prendre à la légère puisque ce n'est pas tout d'avoir un système fonctionnel, ce dernier doit être fiable et représenter fidèlement la réalité. La validation s'effectue avec les experts du domaine pour s'assurer de ces deux points. Il est primordial de présenter le plus de situations différentes pour voir la réaction du système dans plusieurs cas extrêmes et appliquer les corrections si nécessaires.

Finalement, la dernière étape de développement consiste à rédiger les procédures de maintenance et la documentation. Cette dernière doit être claire et précise pour faciliter la maintenance de la base de connaissances et pour être facilement interprétable par quiconque qui désire utiliser le système. Elle doit rester dans un langage compréhensible et ne pas trop entrer dans les détails en profondeur.

Cela fait un bref survol des étapes à suivre lors du développement d'un système expert. Dans le but d'utiliser et mettre en place les mécanismes qu'ils utilisent comme le moteur d'inférence par exemple, nous avons recours à un outil qui fournit l'environnement nécessaire. C'est le sujet qui sera abordé dans la section suivante.



**Figure III.2 : Le cycle de développement.**

### III.5 Les principaux modes de représentation des connaissances :

La représentation des connaissances constitue un enjeu majeur en intelligence artificielle. En effet, la façon de représenter les connaissances associées à un problème considéré peut faire en sorte que sa résolution soit plus ou moins facile. De façon générale, l'utilisation de plusieurs modes de représentation des connaissances permet une mise en œuvre plus efficace des outils de traitement des connaissances dans le cadre de la résolution de problèmes spécifiques. [37]

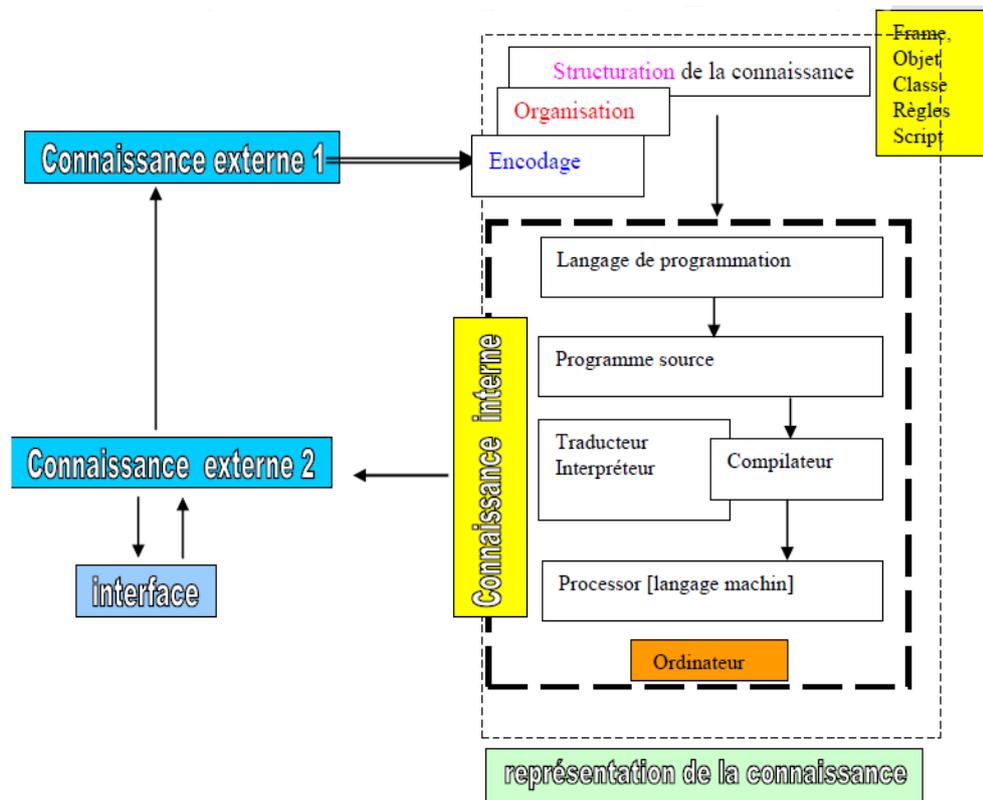


Figure III.3 : Représentation de la connaissance.

Il y a toujours une représentation de la connaissance mais on remarque bien que cette représentation est dédiée à l'homme et non pas pour une machine "ordinateur".

En informatique les choses diffèrent. Il y a une représentation mais il faut qu'elle soit comprise par la machine. C'est à dire qu'il faut modéliser la connaissance selon un schéma et une structure liée directement à l'ordinateur disponible, à la nature du problème et au langage de programmation disponible.

Dans le tableau III.1 on montre les différents types de connaissance et le mode de représentation correspondant.

**Tableau III.1 : Les différents modes de représentation de la connaissance.**

Connaissance	Mode de représentation
Opérateur	Règles Stratégie Agenda Procédure script
Déclarative	Concept Object
Structuration des connaissances	Graphe de règles Relation entre concepts Réseau sémantique Relation entre concept et objet Frame

On peut classer les modes de représentation de la connaissance pour les S.E en deux sous-groupes.

**Groupe1** : Formalisme basé sur des fondements mathématiques utilisant généralement :

- Logique des prédicats
- Règles de production

**Groupe2** : Représentations structurées souvent basées sur:

- Objet structuré: représentation des connaissances par objet.
- Réseau sémantique. [38]

Nous décrirons ici quelques modes de représentation de la connaissance. Nous insisterons plus en détail sur la représentation structurée par objet et classe d'objets car c'est le mode de représentation adopté dans ce travail.

### **III.6 : KAPPA-PC générateur de systèmes experts : [39]**

Notre système expert **Deviation analysis expert** a été développé avec le générateur de système expert KAPPA-PC.

### III.6.1 : Présentation de KAPPA-PC :

KAPPA-PC est un générateur de systèmes à base de connaissances commercialisé par IntelliCorp. Il permet d'écrire des applications dans un environnement graphique à un niveau élevé.

Dans KAPPA-PC la représentation de la connaissance se fait par:

- Des règles de productions avec variables.
- Représentation orientée objet avec héritage simple.

KAPPA-PC permet aussi d'écrire des fonctions suivant un langage dénommé KAL.

Dans le système de KAPPA-PC, les composants d'une application sont représentés par une structure d'objets à héritage simple.

Les objets peuvent être des classes ou des sous classes. Ils peuvent représenter des choses concrètes comme des déviations, des anomalies ...

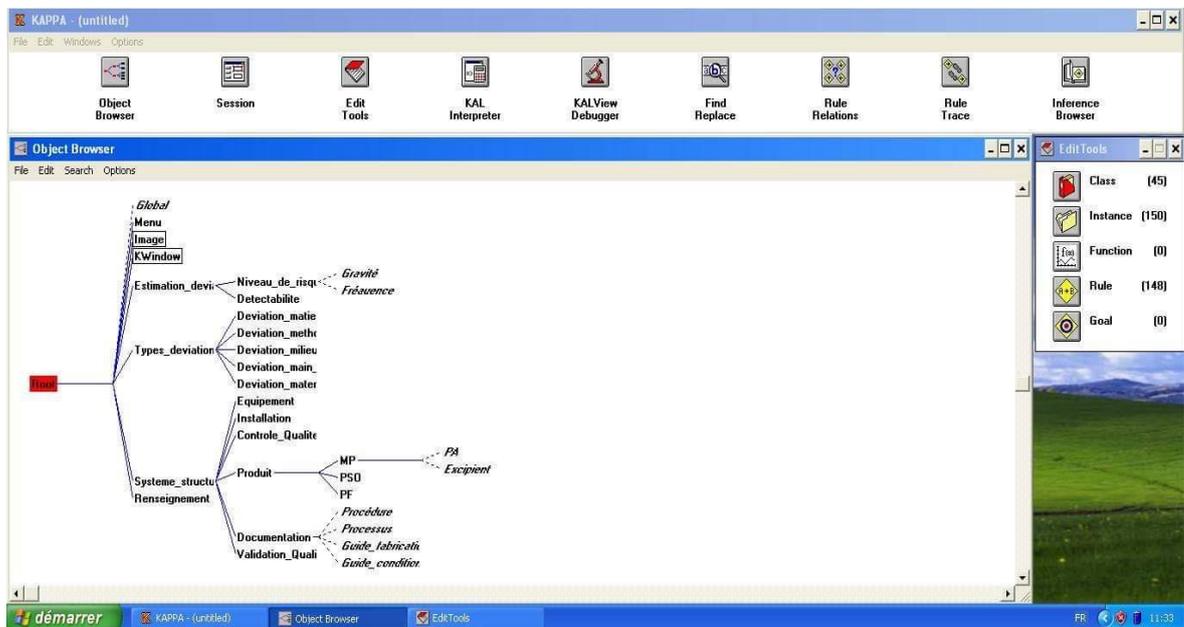


Figure III.4 : L'écran de KAPPA-PC.

Une application écrite avec KAPPA-PC nécessite ce qui suit:

- Structuration et construction de la base d'objets.
- Ecrire des méthodes et fonctions en KAL.
- Ecrire les règles de production.
- Paramétrer le moteur d'inférence.
- Développer l'interface utilisateur.

Les relations entre objets dans un modèle peuvent être représentées dans un ensemble appelé graphe d'héritage ou arbre.

Le générateur de système expert KAPPA-PC se compose principalement d'une base de connaissances vide, d'un moteur d'inférence et d'interface.

Construire le système **Deviation analysis expert** avec Kappa-Pc nécessite préalablement de définir un schéma de représentation de la connaissance en objet et classe d'objet ainsi que de définir les connaissances opératoires à représenter sous forme de règles et/ou de méthodes.

Ensuite on devra rentrer dans Kappa-Pc les structures et procédures suivant le formalisme adéquat. Enfin on définira les interfaces nécessaires (menus, fenêtres etc ...).

Pour notre système expert **Deviation analysis expert** la représentation de la connaissance est la partie la plus importante du système. Dans le processus de développement du système expert l'implémentation est liée étroitement au mode de représentation de la connaissance. Ainsi la maîtrise de la représentation facilite l'implémentation et donne au système une capacité au développement, au changement et à l'extension.

### III.6.2 : Les classes et objets dans Kappa-PC:

Ayant utilisé le Shell Kappa-PC pour créer notre système expert nous présentons ici les principes relatifs aux objets et classes dans Kappa-PC.

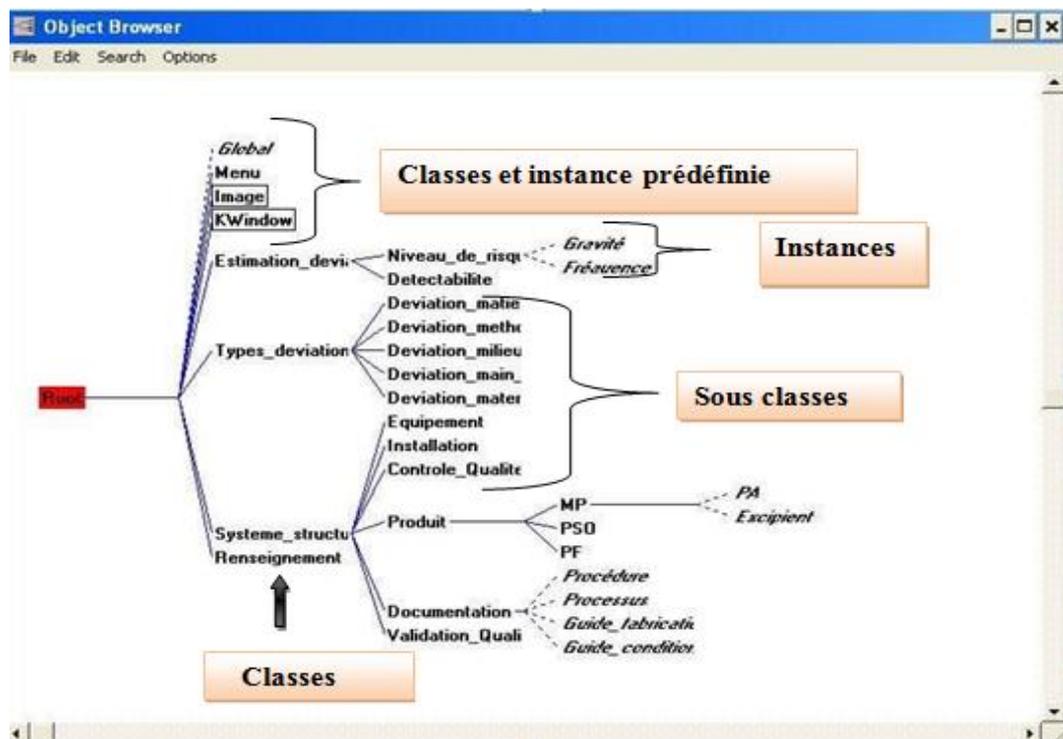


Figure III.5 : Graphe d'héritage des classes et objets du système expert développé.

Dans la figure III.5 toute instance d'objet est schématisée automatiquement par une ligne d'attache en pointillée. Les lignes continues symbolisent une classe ou sous classe.

Les classes, les sous classes et les instances peuvent être créées soit :

- Par l'interface utilisateur.
- Par une règle.
- Par des fonctions écrites dans le langage KAL propre à Kappa Pc.

Chaque classe possède des attributs (ou slot). Un attribut possède lui-même un certain nombre de caractéristiques nommées "facettes".

L'attribut sera créé à l'intérieur d'une classe soit par un programme, une base de règle, ou via l'éditeur d'attributs de Kappa PC.

### **III.7 : La représentation de la connaissance dans DEVIATION ANALYSIS EXPERT:**

La représentation de la connaissance dans notre système expert DEVIATION ANALYSIS EXPERT s'appuie sur le générateur de systèmes à base de connaissance KAPPA-PC d'intellicorp. Ce générateur utilise à la fois des objets avec classes à héritage simple et des règles de production manipulant les valeurs des attributs d'objet.

Ayant choisi le Shell Kappa-Pc à cause de la possibilité d'utiliser les règles et les classes d'objet, l'objectif de notre travail est à présent de regrouper dans des objets et classes d'objets tout ce qui est en relation avec la tâche du diagnostic du déviation. Les objets et leurs attributs seront définis de telle sorte qu'ils donnent au système le caractère d'extensibilité et de modifiabilité.

Les classes mères que nous avons définies pour notre système sont les suivantes:

- Estimation déviation.
- Types déviations.
- Système structurale.
- Renseignement.

Ces classes englobent tout ce qui est nécessaire pour la description d'une telle structure Elles assurent une représentation de la connaissance dans le but de pouvoir simuler la tâche de diagnostic d'une structure.

### **III.8 : Représentation des connaissances opératoires de l'expert par des règles de production :**

#### **III.8.1 : Les règles de production : principes généraux. [40], [41]**

Comme il a été signalé au chapitre étude théorique des systèmes experts, la règle est une entité importante dans le raisonnement du système. Elle permet de décrire au sein de la base de connaissance toutes les connaissances opératoires susceptibles d'évoluer et donc de changer au cours du temps. Ce sont généralement des connaissances dites heuristiques.

Par contre, les connaissances statiques (qui ne changent pas) d'un ou plusieurs experts peuvent être modélisées sous forme d'objet, classe d'objets, voire de méthodes de fonctions ou de procédures en langage KAL.

Les règles permettent d'exploiter les connaissances et de les rendre dynamiques au même titre que les fonctions.

### III.8.1.1 : La Règle:

La figure III.6 décrit une règle de production écrite dans KAPPA-PC

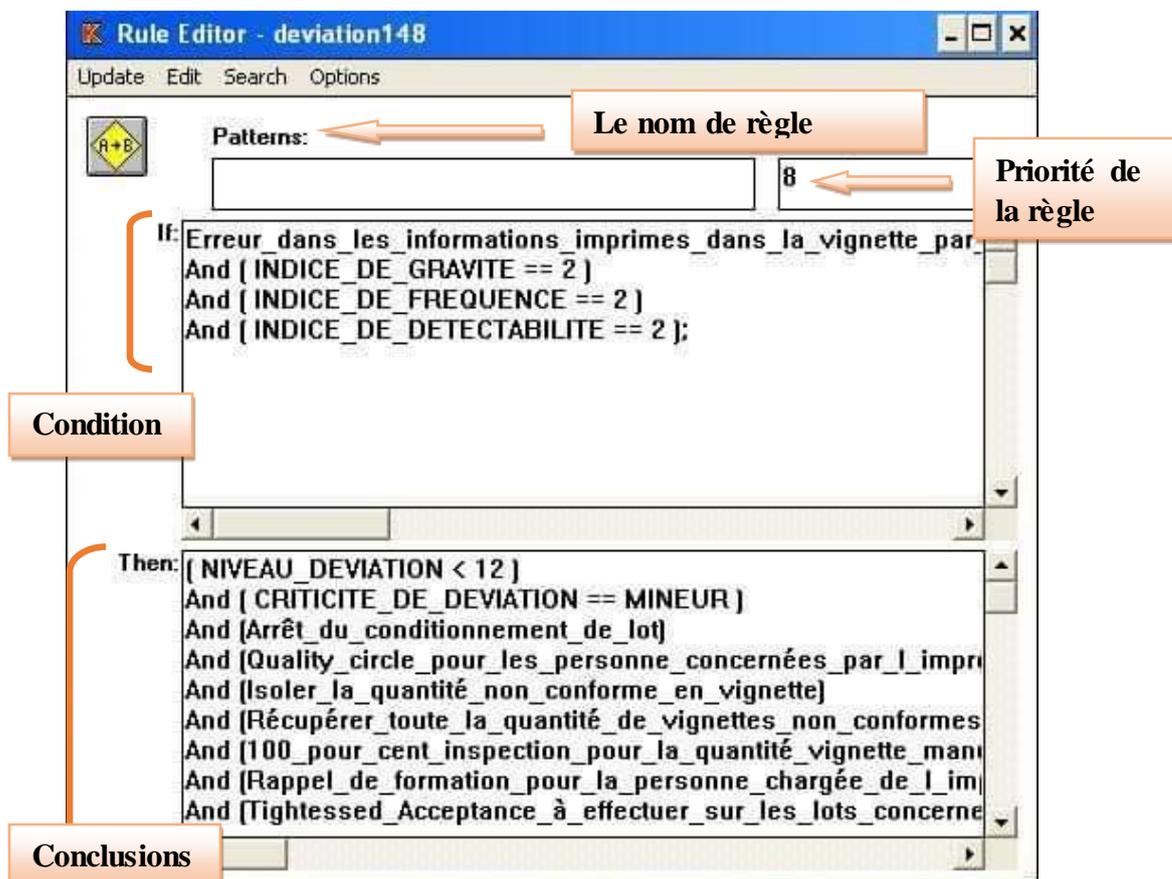


Figure III.6 : Règle deviation148 écrite sous KAPPA-PC.

### III.8.1.2 : Qu'est-ce qu'une priorité de règle? :

Toutes les règles ont une priorité par défaut de 0 et sont organisées aléatoirement sur la liste des règles sauf indication contraire. Plus la valeur de la priorité est grande plus cette priorité est importante.

Dans un ensemble de règle en chaînage avant le numéro de priorité de chaque règle détermine l'ordre de priorité de cette dernière. On emploie la priorité d'une règle pour déterminer l'importance relative de toutes les règles entrant dans la résolution d'un problème.

L'utilisation de cette stratégie donne un gain dans la gestion du système.

Elle facilite la modélisation du savoir-faire notamment les connaissances opératoires.

La valeur de la priorité est un nombre compris entre -32 et +32.

Citons par exemple les AMDECS Processus et produit : on classe les priorités par des facteurs : Gravité (**G**) fréquence (**F**), et détectabilité (**D**) puis le produit **G\*F\*D** nous donne comme résultat **IPR (Indice de Priorité risque)** qui assure le classement des priorités suivants ces critères.

---

*Chapitre IV :*  
**L'APPROCHE DE GESTION DES  
DEVIATIONS PAR SYSTEME  
EXPERT**

---

#### **IV.1 Identification des différentes sources des déviations dans labo HIKMA :**

La procédure de déviation s'applique à tous les écarts et incidents pouvant entraîner une déviation concernant les activités du site, à savoir, le magasin, la fabrication et/ou le conditionnement (méthodes et processus ou procédés), le contrôle, la libération ainsi que le système qualité mis en place.

- Produits pharmaceutiques (matières premières, article de conditionnement, produits intermédiaires, produit semi finis et produits finis).
- Documents approuvés et mis à la disposition des départements utilisateur (procédures, dossiers de lots, certificats d'analyses, ...etc.).
- Equipements, utilités, instrumentation et métrologie si nécessaire où la déviation a un impact sur la qualité du produit.

Les déviations peuvent être émises pour les écarts suivants (mais sans s'y limiter) :

1- Des déviations survenues pendant la fabrication :

- ✓ La variation de poids pendant la libération des produits bas /haut rendement.
- ✓ Absence de l'un des tests.
- ✓ Mix up dans le numéro de lot, date de fabrication, date d'expiration.
- ✓ Défaillance d'un lot ou d'un de ses composants pour répondre à l'une de ses spécifications.
- ✓ Des anomalies de fabrication qui pourrait affecter la qualité du produit et /ou l'assurance de la stérilité.

2- Des écarts de plus de 24 heures pour la température moyenne et/ou l'humidité relative% pour la température des chambres de stabilité ou des incubateurs ont eu lieu.

3- Des OOSs confirmés au niveau du laboratoire d'analyse et qui nécessitent une investigation au niveau du process.

Par contre si on a :

-Un problèmes esthétiques qui n'ont pas un impact direct sur le produit seront exclus ;

Exemple : les étiquettes mal positionnées sur le flacon.

- Les déviations mineures ne font pas objet de fiche de déviation ; elles sont documentées sur log books et fiche de prélèvements des départements concernés.
- Les déviations notées durant les qualifications des équipements/système HVAC ne sont pas concernées par cette procédure, elles sont incluses dans le dossier de qualification.

#### IV.2 Approche d'estimation de degré des déviations :

L'estimation de la déviation fait partie intégrante de l'investigation. Elle se base sur un processus de traitement qui impose de coter la gravité de l'impact d'une déviation, des probabilités d'apparition et de la capacité à le détecter.

L'utilisation de matrices communes permet de formaliser et d'uniformiser l'évaluation des déviations. La gestion de cette évaluation par le département qualité d'un site se base sur la mesure de la gravité, de la fréquence et de la détectabilité.

##### ➤ Gravité :

L'évaluation de la gravité 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 la déviation et effectuer une évaluation affinée de la gravité réelle de l'impact de la déviation.

L'évaluation de la gravité est faite selon 4 niveaux:

- Mineure
- Modérée
- Majeure
- Sévère

**Tableau IV.1 : Les niveaux et indices de gravité.**

		Définition	Indice
<b>gravité</b>	<b>Mineure</b>	Ne présente aucun impact sur la qualité du produit et les exigences règlementaires	1
	<b>Modérée</b>	Présente un écart acceptable qui ne risque pas de d'influencé sur la qualité du produit	2
	<b>Majeure</b>	La qualité du produit peut être impacté directement ou indirectement	3
	<b>Sévère</b>	Présente un écart par rapport aux spécifications, dossier d'enregistrement et les BPF	4

➤ **Fréquence :**

L'évaluation de la fréquence d'une déviation permet d'évaluer la probabilité qu'il ait lieu et qu'il se répète à l'avenir. L'évaluation réelle de la fréquence, effectuée une fois que l'investigation touche à sa fin, s'appuie sur la compréhension de la déviation et sa probabilité de répétition.

On compte 4 niveaux de fréquence:

- Rare
- Occasionnelle
- Fréquent
- Très fréquent

**Tableau IV.2 : Les niveaux et indices de fréquence.**

		<b>Définition</b>	<b>Indice</b>
<b>Fréquence</b>	<b>Rare</b>	N'est jamais arrivé dans l'unité avant / Événement isolé dans le lot concerné	1
	<b>Occasionnelle</b>	Événement observé au maximum 1 fois par campagne de 10 lots	2
	<b>Fréquent</b>	Événement observé 2 à 4 fois par campagne de 10 lots	3
	<b>Très fréquent</b>	Événement observé plus de 5 fois par campagne de 10 lots	4

➤ **Défectabilité :**

La détectabilité est la capacité à découvrir ou déterminer l'existence, la présence ou le fait d'un risque.

On distingue 4 niveaux pour la cotation de la détectabilité :

- Faible
- Modérée
- Moyenne
- Élevée

**Tableau IV.3 : Les niveaux et indices de détectabilité.**

		Définition	Indice
Détectabilité	Faible	Contrôle aléatoire / Difficile à détecter	4
	Modérée	Contrôle PF/Auto-inspection	3
	Moyenne	Contrôle IPC/in process/vérification fréquentiel	2
	Elevée	Contrôle à 100% par un équipement automatique ou un système dont la performance est proche de 100%	1

➤ **NIVEAU DE DEVIATION**

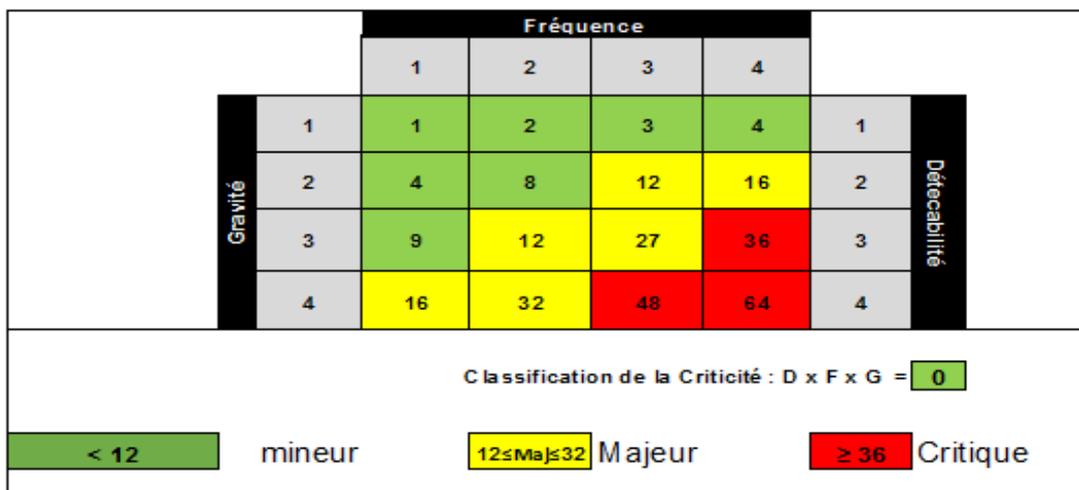
La criticité de déviation est la combinaison de la gravité, la fréquence de déviation et sa détectabilité.

La résultante de cette matrice est caractérisée par une criticité de déviation :

- Mineur
- Majeur
- Critique

Le calcul de la criticité de déviation est donné par la formule suivante :

**La criticité d'une déviation = G x f x D**



**Figure IV.1 : La classification de la criticité de déviation selon la grille AMDEC.**

### **IV.3 Approche de gestion des déviations :**

Ce système permet aux entreprises de suivre et gérer un vaste éventail de déviations. Ces dernières peuvent prendre différentes formes :

- problèmes de laboratoire,
- non-conformité de fabrication,
- non-conformité de la part des fournisseurs,
- non-respect des procédures par le personnel.

Ce système de calcul des écarts garantit également la gestion du cycle de vie d'une déviation dans son intégralité : origine, investigation, analyse de la cause source, exécution d'actions correctives et préventives (CAPA), conduite du changement qui s'ensuit et analyse d'efficacité.

Ce dernier fournit une solution logicielle de déviation qualité automatisée entièrement configurable, suffisamment souple pour répondre aux besoins particuliers des procédures de l'entreprise. Elle garantit aussi un environnement contrôlé et rigoureux, à même d'atténuer les risques et de faciliter la conformité et le respect de la réglementation.

Une approche de gestion des déviations permet :

- L'évaluation du niveau de la déviation et le niveau du risque relatif aura une incidence sur les actions à prendre et les solutions à apporter.
- L'optimisation des actions CAPA
- Une maîtrise des changements procès.

Dans ce qui suit, on se propose de décrire la méthode de traitement et l'évaluation des déviations rencontrées à travers un système indiciel nous permettant de prendre connaissance sur le niveau du risque induit par la déviation et aussi d'évaluer le niveau de cette déviation.

Cette étude se base sur l'analyse des procédures de gestion des déviations qualité et des CAPA proposées. C'est le département d'Assurance Qualité qui sera en charge de la gestion de ces déviations c'est-à-dire :

- L'évaluation de la déviation
- L'enregistrement

- Le traitement de l'investigation et la résolution
- La détermination, le suivi et la vérification de l'efficacité des actions correctives et préventives

#### **IV.4 Méthodologie de clôture dans déviations :**

Une déviation passe par les 04 étapes suivantes :

- **Initiation du rapport de déviation :** cette étape est réalisée par l'initiateur de la déviation la personne qui a constaté l'écart, après l'accomplissement de cette étape la déviation passe au statut « Evaluation initial »
- **Evaluation initiale :** Cette étape est réalisée par le coordinateur assurance qualité, après cette étape la déviation passe au statut d'investigation si cela est requis, sinon elle passe au statut approbation AQ.
- **Investigation :** Cette étape est réalisée par le responsable de l'investigation en collaboration avec les experts des différents départements et un représentant de l'assurance qualité
- ✓ **Approbation et clôture par l'assurance Qualité :** cette étape clôture la déviation, elle est sous la responsabilité exclusive de l'AQ.

##### **IV.4.1 initiation du rapport de déviation :**

Lorsqu'une déviation se produit ou est découverte, elle doit être décrite et documentée dans un rapport de déviation

La personne qui a découvert la déviation (ou son responsable) doit initier un rapport de déviation (ANNEXE II) en renseignant les informations nécessaires sur la page 1/5 du rapport :

- La date et heure de découverte de la déviation
- La date de l'occurrence « apparition » de la déviation
- Le département qui a détecté la déviation.
- Le service concerné par la déviation
- Le nom et l'initial de la personne qui a détecté la déviation.

- **La désignation de la déviation** : mentionner le produit/l'équipement impacté, le N° de lot/ le code si applicable, mentionner le fournisseur, la quantité incriminée si applicable.
- **Le Type de déviation** : selon le cas sélectionner : Matière, Méthode, Milieu, Main d'œuvre ou Matériel, selon le cas.
- **Le sous-type** : Sélectionner l'informations appropriée : Analytique, Documentation, Produit, Validation, Stabilité, Calibration, Autre.....etc. ».
- **La description** détaillée de l'écart constaté : décrivant ce qui est l'écart, comment a-t-il été détecté. En se basant sur les questions suivantes :

Quoi ? : De quoi s'agit-il ? Quel est l'état de la situation ? Quelles sont ces caractéristiques ?

Qui ? : Qui a détecté le problème ? Qui étaient les opérateurs ? Qui est concerné ?

Où ? : Dans quel secteur le problème est-il apparu ? Sur quel équipement ?

Quand ? : Quand le problème est-il apparu ? Quand a-t-il été découvert ?

Combien ? : Combien de temps a-t-il persisté ? Combien de fois s'est-il produit ?  
Combien de lots sont touchés ?

- Indiquer le référentiel auquel se rapporte la déviation (SOP, Chapitres BPF, Pharmacopée, USP ...etc.)

Mentionner les actions immédiates que vous avez mises en place au moment de détection de la déviation afin de minimiser le risque, ces actions sont indépendantes du CAPA final elles peuvent aussi remplacer le CAPA finale si cela est applicable.

NB : Il ne s'agit pas à cette étape de mentionner « informé l'AQ », mais plutôt ce qui a été réellement fait immédiatement après la découverte de l'écart par Exemple :

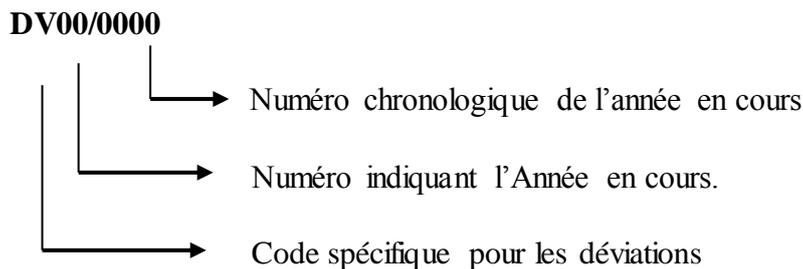
**Tableau IV.4 : Exemple d'une déviation rencontrées lors de la production.**

Exemple	Déviation signalée	Actions immédiates entreprises
<p><b>En production</b></p>	<p>Problème d'étanchéité de blistères constaté lors du contrôle en ligne</p>	<p>Action 01 : Arrêt du conditionnement primaire</p> <p>Action 02 : informer l'AQ in-process/IPC</p> <p>Action 03 : vérification du dernier contrôle effectué (conforme)</p> <p>Action 04 : écarté toutes les caisses incriminées pour un contrôle renforcé d'étanchéité</p> <p>Action 05 : Réglage machine avant de reprend le conditionnement primaire avec diminution de la fréquence de contrôle.</p>

- Attacher les documents et les évidences collectés lors de la découverte (photos, résultats d'analyse, copie avis de réception, échantillons...etc.).
- Faire signer le formulaire par le responsable hiérarchique ou le responsable de département.
- Transmettre la page 1/5 du rapport de déviation (Annexe II) à l'assurance qualité après avoir finalisé les informations cités ci-dessus pour enregistrement de la déviation.

A réception l'assurance qualité est responsable :

D'attribuer un N° de déviation, ce dernier est attribué selon le listing chronologique, comme suit :



- De réaliser l'évaluation initiale dans les 3 jours qui suivent la réception du rapport
- De retourner la déviation à l'initiateur si de informations requises sont manquantes
- De nommer le responsable de l'investigation, par exemple :
  - Déviation des conditions environnementales : le responsable doit être une personne de l'engineering experte des opérations,
  - Déviation intrant pharmaceutiques à réception (erreur d'étiquetage) : le responsable est une personne du Magasin
  - Déviation IPC lors d'une validation process : Le responsable QA Validation,
  - Déviation du test d'étanchéité : Le responsable est un membre de l'équipe production, ...etc.,

L'assurance qualité signe et date la première page du rapport et remet une copie de celui-ci à l'initiateur afin de reporter le N° de déviation sur les documents requis (dossier de lot, avis de réception, dossier analytique, rapport de validation ...), attribue la date prévisionnelle de clôture (30 jours après la découverte de la déviation).

A cette étape, La déviation est déclarée « **ouverte** » en attente de l'évaluation initiale par l'AQ.

#### **IV.4.2 Evaluation initiale :**

L'évaluation initiale de la déviation est réalisée par le coordinateur assurance qualité, elle doit être complétée dans les 3 jours qui suivent la détection,

Elle est documentée sur la page 2/5 du rapport de déviation (Annexe II) sur la base des informations fournies par l'initiateur dans la page 1/5 du même rapport.

Le but de l'évaluation initiale est d'évaluer :

- L'étendu de la déviation et son impact potentiel sur d'autres lots, produits, systèmes, exigences règlementaires, la sécurité du patient, commercial, le statut de la qualification et/ou validation
- Le besoin d'escalader l'écart aux partenaires tiers et au management
- L'étendu de l'écart et les limites de l'investigation (par exemple, d'autres lots, d'autres produits, d'autres systèmes, d'autres sites, ...etc.)

- La récurrence de la déviation : évaluer sur la base de l'historique si la déviation est reportée au moins pour la deuxième fois durant les 12 derniers mois. L'évaluation de la récurrence effectuée durant l'évaluation initiale doit être mise à jour lors de l'évaluation finale. Une déviation est récurrente si la déviation présente le même défaut ou un défaut avec la même cause racine reporté le même ou différent lot du même produit. Si un produit est fabriqué dans des compagnes irrégulières ou rares la dernière compagne devrait être prise en considération pour évaluer la récurrence
- La criticité de la déviation : Les déviations sont classées en Critique, Majeur ou Mineur

Une fois l'évaluation initiale complétée, le statut de la déviation devient en « **attente investigation** ».

A l'issue de l'évaluation initiale l'assurance qualité attribue une action d'investigation à une personne experte des opérations objet de la déviation, son nom sera mentionné sur la page 2/5 du rapport de déviation, une copie du rapport (la page 1/5 et 2/5) lui sera remis ou envoyée par email pour notification de l'action d'investigation.

**NB** : Les investigations majeurs et critiques seront menées par une équipe multidisciplinaire formée par un membre de chaque département impliqué, elle devra comprendre au minimum un responsable investigation et un collaborateur Assurance qualité et une personne du département initiateur de la déviation, tous les autres départements sont tenus d'apporter le support nécessaire lors des investigations (entretiens avec les équipes et l'inspection des lieux et matériels où la déviation a eu lieu

#### **IV.4.3 Investigation :**

L'investigation est initiée dans un délai de 3 jours suivant la découverte de la déviation.

L'étendue de l'investigation et de l'analyse de la cause racine dépend de la criticité et du risque de la déviation. Toutes les investigations des écarts comprennent une identification de la cause fondamentale, une évaluation de l'impact et de la récurrence et, le cas échéant, une proposition justifiée de décision de disposition.

Si à un moment quelconque de l'investigation, il devient évident que la criticité de l'événement a changé, l'événement doit être reclassé et traité en conséquence. La décision de

modifier le niveau de criticité doit être approuvée par l'unité qualité, ceci est formalisé lors de l'approbation finale de la déviation par l'assurance qualité.

Le processus de l'investigation est coordonné par le responsable de l'investigation.

Au besoin, et en fonction de la nature de l'événement, le responsable de l'investigation identifie l'expertise requise pour constituer une équipe inter fonctionnelle chargée de contribuer à l'investigation.

Le responsable de l'investigation évalue les informations fournis y compris les actions immédiates prises pour s'assurer qu'elles étaient appropriées (par exemple, mise en quarantaine du lot impacté), et commence son investigation en collaboration avec le département initiateur et l'assurance qualité et ou les membres de l'équipe d'investigation.

#### **IV.4.4 Evaluation finale :**

L'évaluation finale a pour but d'examiner les résultats de l'évaluation initiale en tenant compte des résultats de l'enquête, y compris la ou les causes profondes ou probables. L'évaluation finale doit identifier tous les risques associés et la manière dont ils sont ou seront atténués, le cas échéant.

Sur la base de la ou des cause (s) racine (s), l'équipe d'investigation doit évaluer la possibilité que d'autres lots, produits, systèmes soient concernés, y compris les produits commercialisés, et les résultats de cette évaluation doivent être documentés dans le rapport d'investigation. Les actions appropriées doivent être mise en place.

La criticité de la déviation sera réévaluée, en tenant compte de la cause racine identifiée, des résultats de l'évaluation finale et des actions prises.

#### **IV.4.5 Rapport d'investigation :**

L'investigation est documentée sur le rapport d'investigation (Annexe II) page 3/5, ou sur un rapport indépendant, il doit être clair, précis et doit inclure :

- L'identification de la cause racine la plus probable et des facteurs contribuant,
- L'évaluation finale de la récurrence
- L'évaluation finale de la criticité
- Ainsi que les actions correctives et préventives à mettre en place.

Le rapport finalisé est transmis à l'AQ pour approbation (cause racine identifiée et CAPA proposés) dans les délais impartis, et cela pour vérification de la cohérence de l'investigation faite et approbation des actions proposées.

Après approbation par l'AQ, le rapport d'investigation est joint au rapport de la déviation et les actions approuvées seront introduites au niveau du plan CAPA final.

A ce stade, la déviation est considérée « clôturée » la page 05 sur 05 du rapport de déviation est alors documenté et signé par l'AQ.

#### **IV.4.6 CAPAS :**

Les CAPAs font référence à toutes les activités et tâches à accomplir pour corriger le problème existant et / ou éliminer un problème potentiel en s'attaquant à la cause racine fondamentale.

La description de chaque action doit être suffisamment précise pour permettre la compréhension de la tâche à accomplir toutes les actions et les dates d'échéance correspondantes doivent être convenues avec le propriétaire de l'action, La somme de tous les CAPA nécessaires pour une déviation forme un plan CAPA.

Le plan CAPA doit contenir :

- ✓ Toutes les actions correctives et actions préventives identifiées, y compris les actions nécessaires à la disposition d'un ou de plusieurs lots (le cas échéant).
- ✓ Les contrôles intermédiaires mis en place (si nécessaire), en attendant la mise en œuvre de l'action corrective ou du plan d'action préventif afin d'atténuer les risques récurrents.
- ✓ La vérification de l'efficacité requise ou une justification pour laquelle une vérification de l'efficacité n'est pas requise.

Chaque action définie dans le plan CAPA doit indiquer :

- ✓ La nature de l'action et la manière dont elle traite la ou les causes identifiées
- ✓ Personne (s) responsable (s) de l'exécution
- ✓ La date d'échéance, avec justification du délai, le cas échéant.

Chaque action constituant le plan CAPA doit être approuvée par l'assurance qualité avant sa mise en œuvre

Une vérification du « contrôle d'efficacité » doit être effectuée pour vérifier que les CAPA définis sont efficaces, que la cause racine a été éliminée ou qu'une surveillance appropriée est en place, et ce conformément à la procédure Gestion des CAPA.

Un « contrôle d'efficacité » est requis pour :

- ✓ Toutes les déviations critiques
- ✓ Toutes les déviations récurrentes. Si, pour les écarts récurrents, le CAPA et le contrôle d'efficacité ne sont pas pertinents, l'investigateur doit en fournir une justification scientifiquement valable.

L'efficacité du plan CAPA peut-être vérifiée soit par un examen du système, soit par le résultat d'actions individuelles (ou une combinaison des deux), et doit inclure une évaluation des conséquences imprévues des actions. La ou les personnes responsables du contrôle d'efficacité et la date à laquelle il doit être terminé doivent être définies et son membre.

#### **IV.4.7 Approbation de l'AQ et clôture :**

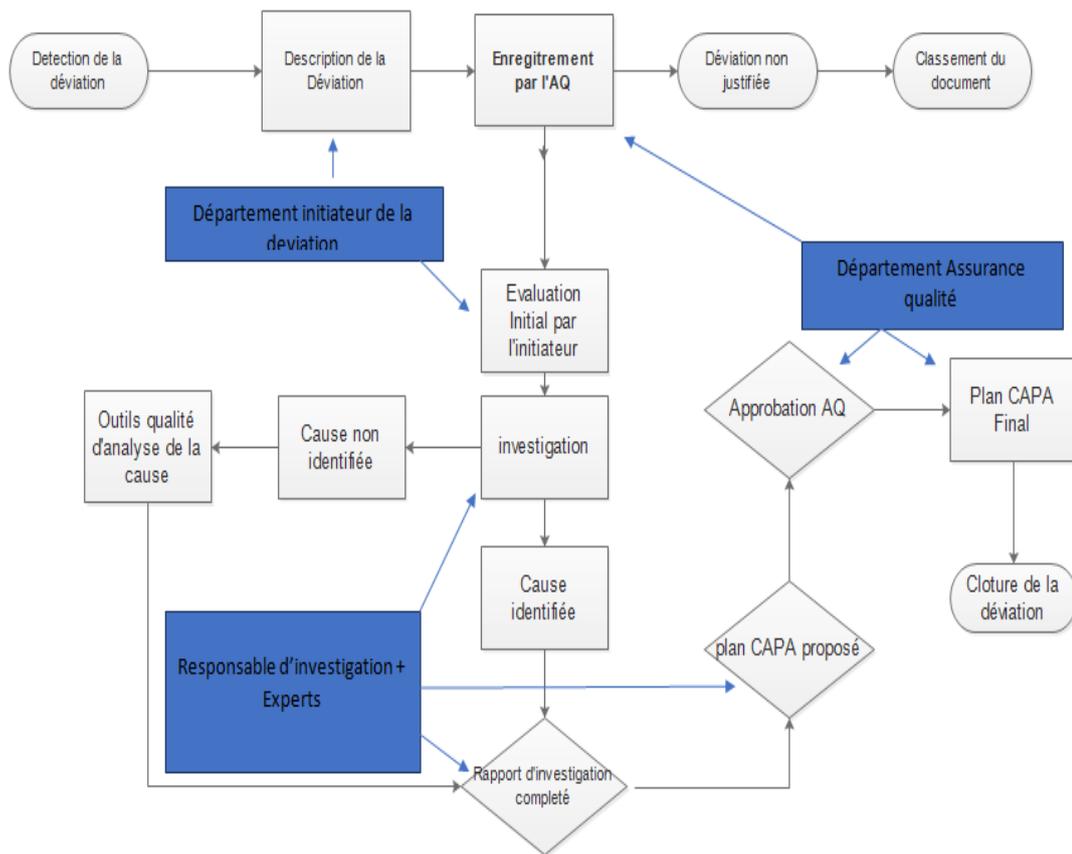
La déviation peut être clôturée (maximum 30 jours du la détection de déviation) lorsque l'investigation est terminée et la déviation approuvée par l'AQ

L'approbation de l'AQ comprend :

- La vérification du contenu de rapport de déviation dans sa globalité y compris la conclusion de l'investigation, la cause racine et causes contributives identifiées et traitées de manière adéquate.
- La Plan CAPA approprié définit et diffusés.

L'AQ doit s'assurer que l'écart a été correctement évalué en ce qui concerne la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit ; statut de validation et respect de l'autorisation de mise sur le marché.

Lorsque l'approbation QA est effectuée, l'enregistrement de déviation est à l'état « Clôturé ».



**Figure IV.2 : Flow chart Déviation & investigation.**

---

*Chapitre V :*  
**SYSTEME EXPERT**

**ET**

**IMPLEMENTATION**

---

## **V.1 Architecture interne du système :**

Les règles, les fonctions et les méthodes sont invisibles pour l'utilisateur. On les classe dans l'architecture interne du système expert. Le concepteur peut accéder facilement à l'architecture interne du système expert et modifier les règles, fonctions et méthodes selon les besoins de l'utilisateur. Tandis que ce dernier ne peut qu'exploiter le système et donner son avis sur les résultats que donne le système. Pour notre système, l'architecture interne peut être classée en deux parties.

1. l'architecture interne du moteur d'inférence de KAPPA PC.
2. l'architecture interne de notre système expert DEVIATION ANALYSIS EXPERT.

L'architecture interne de notre système expert DEVIATION ANALYSIS EXPERT peut être décrite par 3 volets (figure V.1)

- 1) représentation de la connaissance par objets et classe d'objets.
- 2) diagnostic et vérification (règles et fonctions)
- 3) conseils et solutions (règles et fonctions)

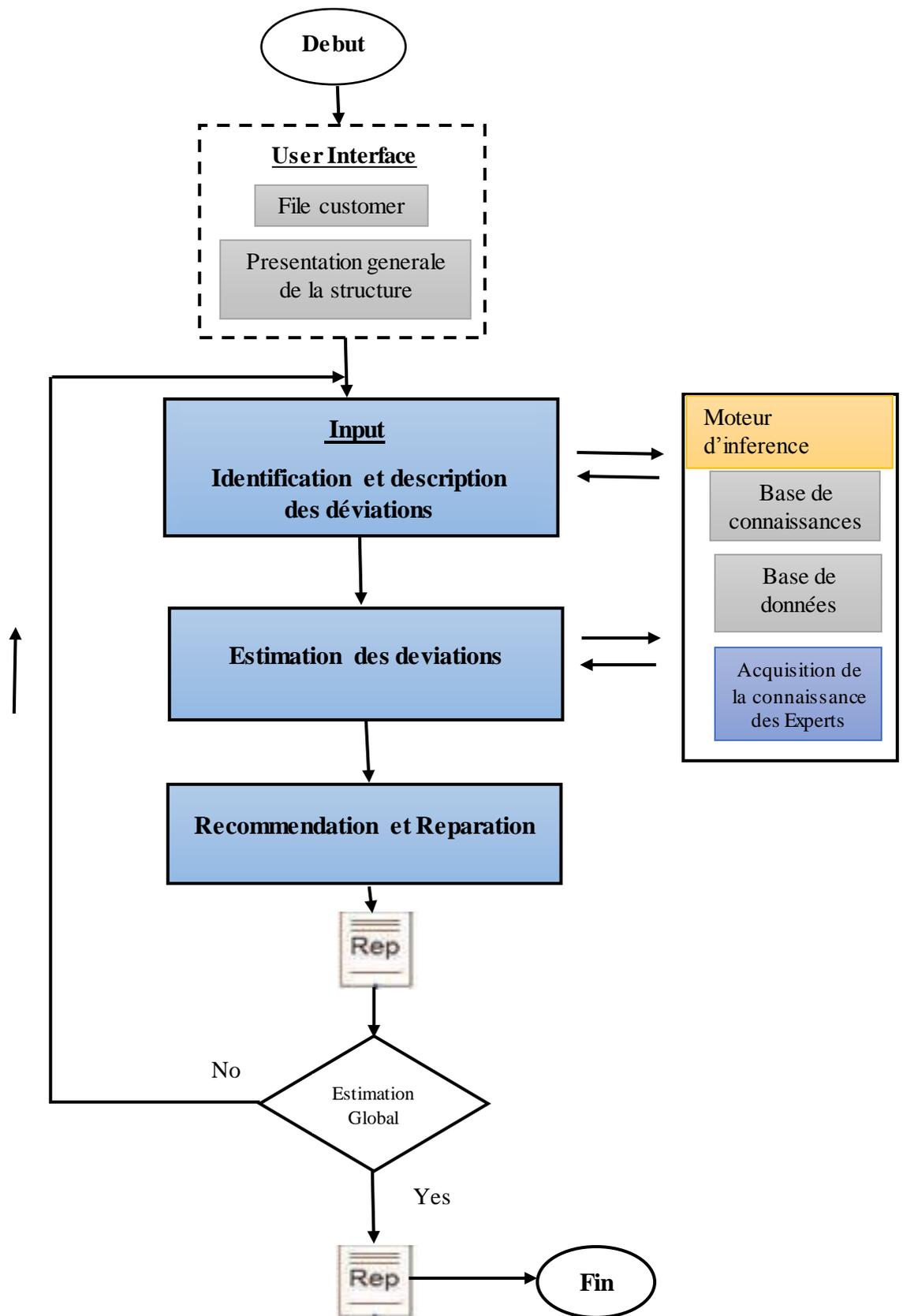


Figure V.1 : Organigramme général de notre système expert

## V.2 Implémentation: [39]

Le chapitre 3 ayant traité en détail les règles et les objets de la base de connaissances nous axerons cette présentation sur les méthodes et les fonctions de DEVIATION ANALYSIS EXPERT.

### V.2.1 L'utilisation des méthodes :

Au début, le système est considéré comme vide comme l'indique la figure V.2, Il ne contient alors qu'un ensemble de classes mères considérées comme étant le noyau du système DEVIATION ANALYSIS EXPERT. L'intervention d'un utilisateur déclenche des méthodes créant ainsi des instances d'objets selon les valeurs saisies (instanciation). Ceci permet d'initialiser la base de faits.

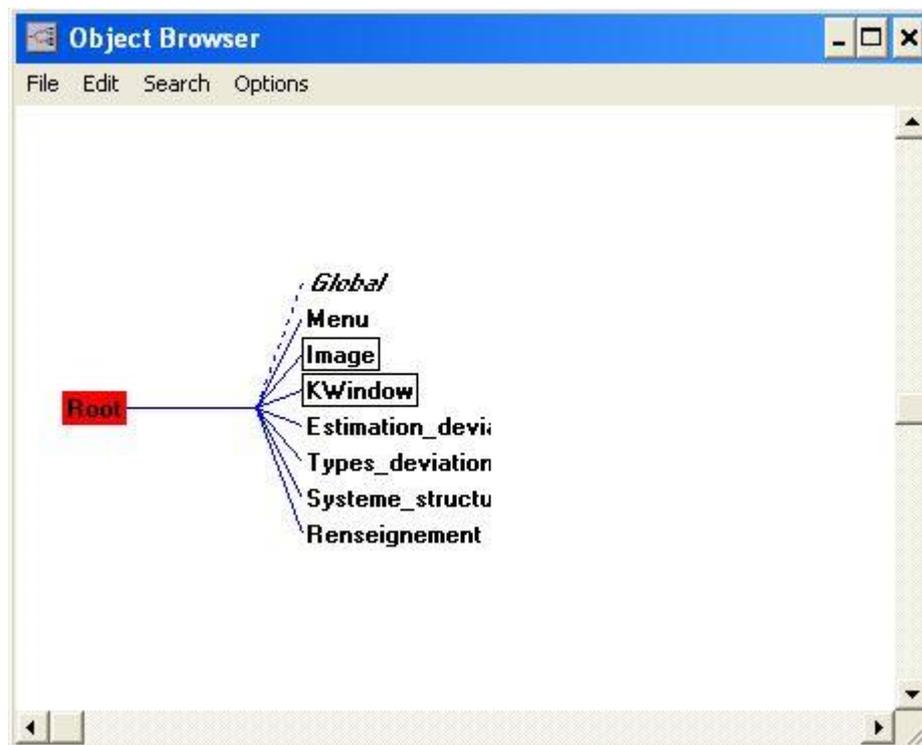
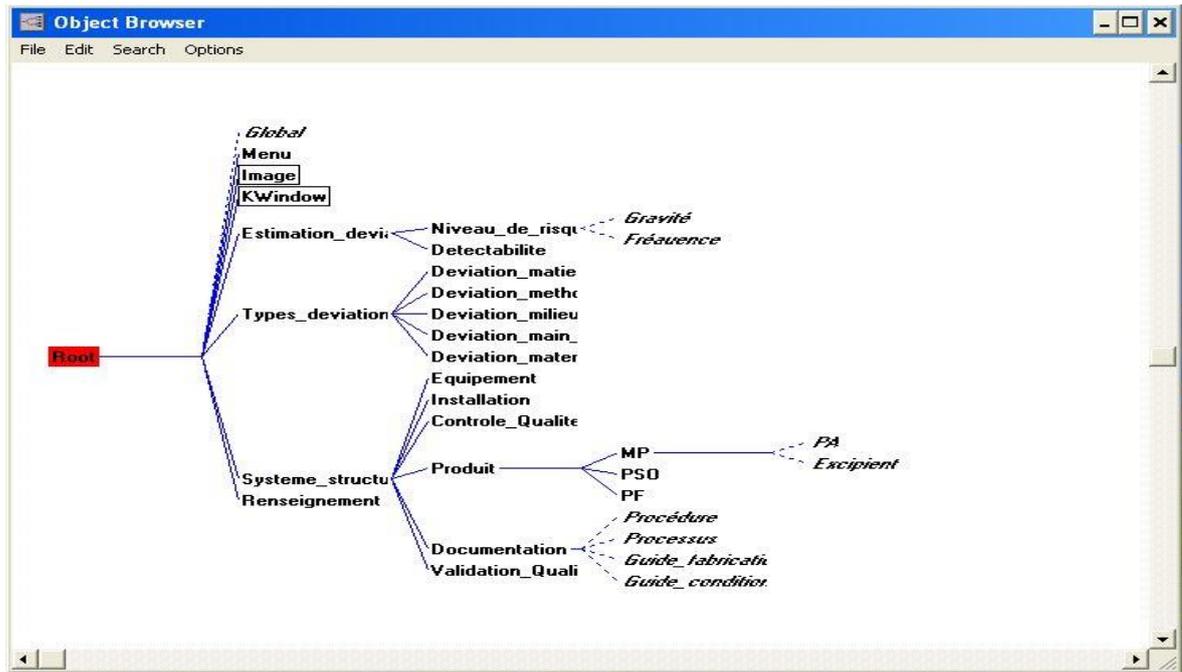


Figure V.2 : Arbre des classes mères avant instanciation.



**Figure V.3 : La création des instances et des sous classes dans le DEVIATION ANALYSIS EXPERT**

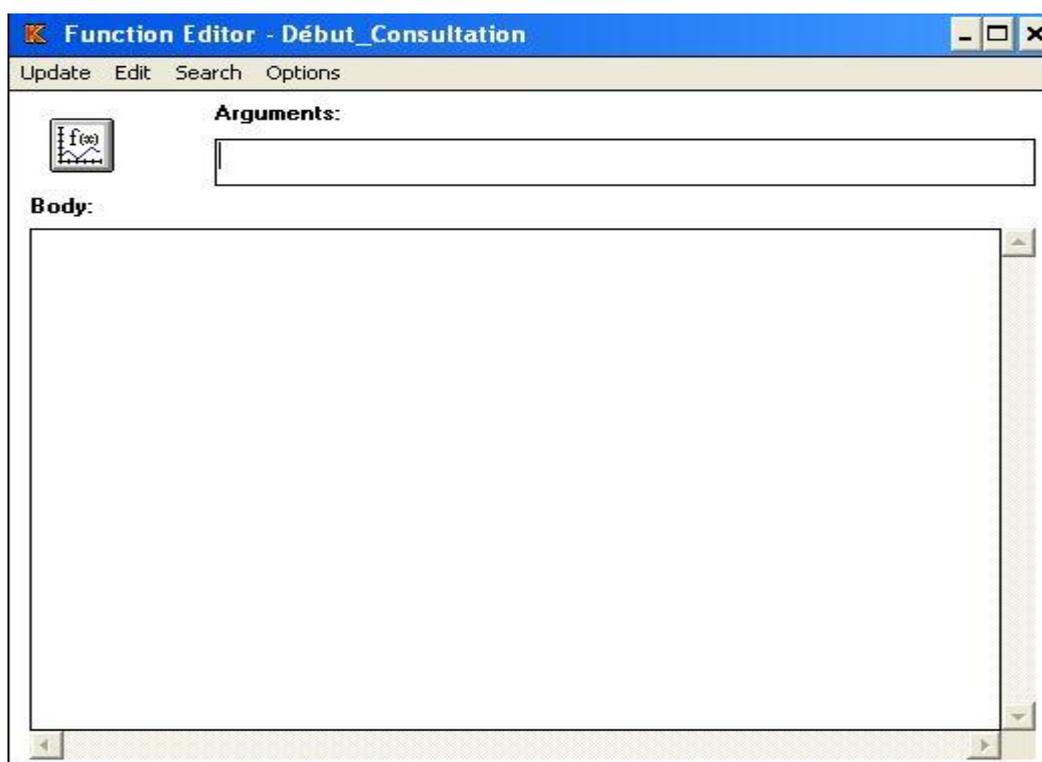
### V.2.2 L'utilisation des fonctions :

Pour KAPPA-PC une fonction est un programme informatique écrit dans le langage spécifique KAL.

Elles sont utilisées dans les cas suivants :

- Pour faire un chaînage avant d'un ensemble de règles il faut une fonction permettant de lancer le moteur d'inférence en chaînage avant sur un ensemble ou paquet de règles à préciser.
- Pour enchaîner et afficher les différents menus il faut une ou plusieurs
- Les fonctions permettent la gestion du système.
- Un objet peut être créé par une fonction.
- Un ensemble de règles peut être exploité via une fonction.
- Une fonction peut appeler une autre fonction et ainsi de suite.

On peut dire que tout le système est l'ensemble de fonctions prédéfinies et de fonctions écrites en programmation fonctionnelle KAL.



**Figure V.4 : Interface de la fonction.**

### **V.3 Comment Fonctionne notre Système Expert:**

Notre système expert se compose de 7 menus. A chacun de ces menus correspond une tâche spécifique.

Le menu principal est le noyau du SE. Il gère la tâche de diagnostic et permet également la coordination entre les différents menus.

Ce menu contient principalement : (voir figure V.5)

1- Un bouton pour le début de la consultation.

2- Un bouton d'Aide.

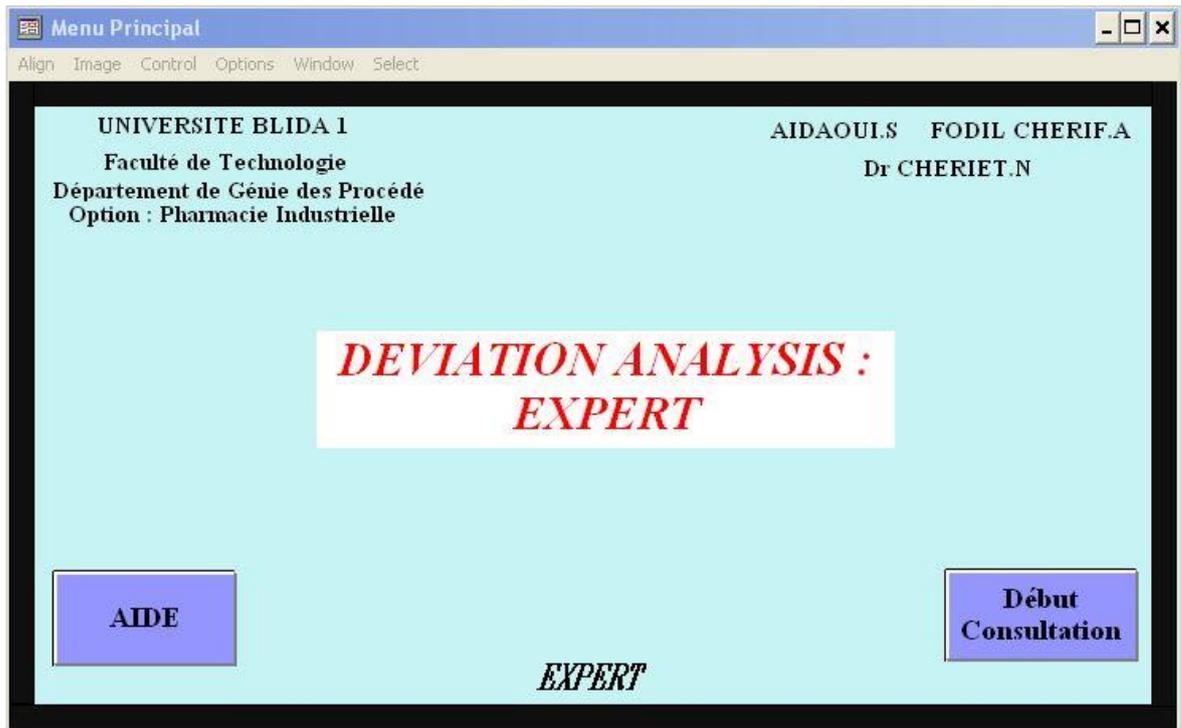


Figure V.5 : Interface du menu principal.

Lorsque l'on clique sur le bouton "**Début Consultation**" le menu "**Fiche d'identification déviation**" apparaît (figure V.6). Dans ce cas, l'utilisateur commence l'introduction d'informations générales sur la déviation (N° de la déviation, Date de détection, L'heure de détection, Nom d'opérateur, Département concerne, L'élément impacté...etc.). Dans ce menu pour quelques données spécifiques, des méthodes peuvent se déclencher. Exemple: si Département concerne = Production alors il y a une méthode nommée **Departementconcerne** qui se déclenche.

Figure V.6 : Interface du menu "Fiche d'identification déviation".

Après avoir défini globalement la déviation on clique sur le bouton: "**Suivant**". Le menu "**Fiche de déclaration de déviation**" apparaît, mais cette fois il faut introduire tous les éléments de la déviation comme l'unité concerné, la quantité impacte et la quantité totale. (Figure V.7).

Figure V.7: Interface du menu "Fiche de déclaration de déviation".

Ensuite, on clique sur le bouton "**Suivant**". Le menu "**Description déviation**" apparaît, il faut sélectionner le type de déviation et le sous-type qui convient et le service concerne. (Figure V.8)

Figure V.8 : Interface du menu "Description déviation".

Après le clique sur le bouton "OK", Le menu "Niveau déviation" apparaît comme suit :  
(Figure V.9)

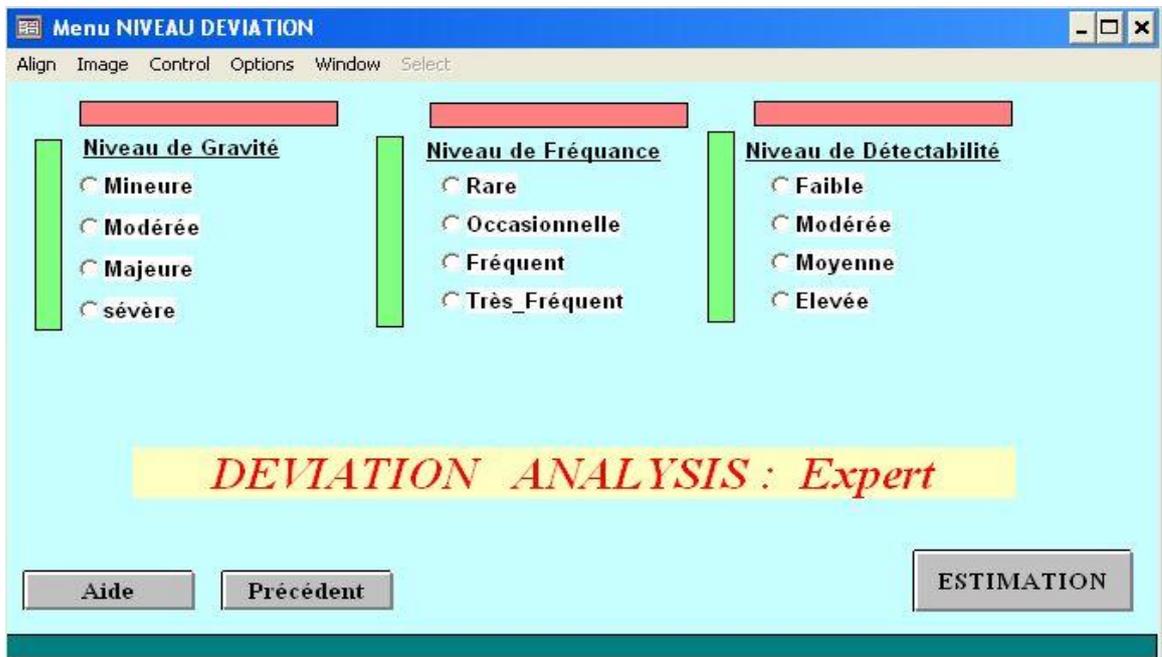


Figure V.9 : Interface du menu "Niveau déviation".

Une fois toutes les données nécessaires décrivant la déviation, le système peut aborder la phase de diagnostic.

Dans le menu précédent on clique sur le bouton "ESTIMATION" Apparaît alors un menu nommé "ESTIMATION " (figure V.10)

Ce menu permet de :

- 1) Calculer l'indice de Gravité.
- 2) Calculer l'indice de Fréquence.
- 3) Calculer l'indice de détectabilité.
- 4) Calculer l'indice total de la déviation.
- 5) Donner la Criticité de la déviation.
- 6) Identifier les actions correctives et actions préventives.

Figure V.10 : Interface du menu "ESTIMATION".

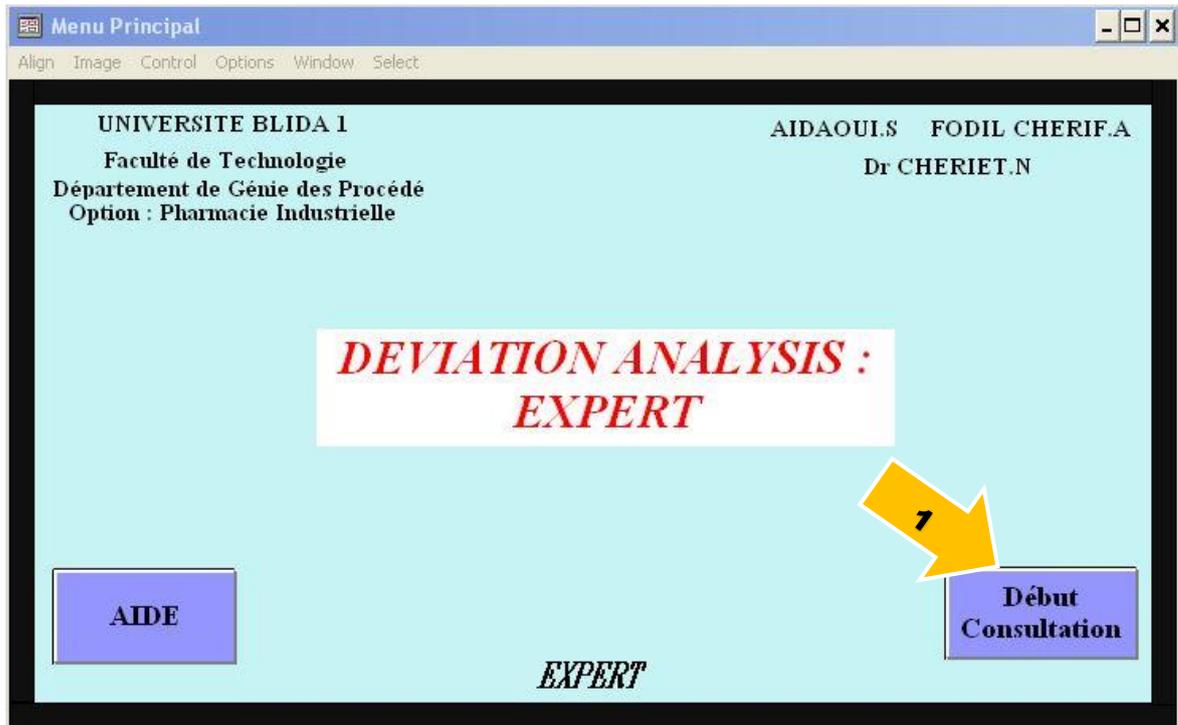
Une fois ces données introduites, le système affiche directement les résultats de son diagnostic et propose des solutions techniques générales. et finalement on clique sur le bouton "RAPPORT" qui conclut toute cette analyse. (Figure V.11)

Figure V.11: Interface du menu "Rapport d'estimation de niveau des déviations "

#### V.4 Exemple Applicable :

**DéviatiN°1** : Erreur dans les informations imprimées dans la vignette par rapport au B.A.T du produit (impression boîte 20 comprimés au lieu de 12 comprimés)

Pour estimer et savoir le degré de cette déviation recentrée, on doit passer par ces étapes suivantes :



**Menu FICHE DE DECLARATION DE DEVIATION**

Align Image Control Options Window Select

Faire choisir la forme galénique concernée

Faire remplir ces cases qui convient

**Unité**

- Forme\_sèche
- Forme\_liquide
- Forme\_semi\_solide
- Forme\_sèche\_stérile
- Forme\_liquide\_stérile
- Forme\_semi\_solide\_stérile

N° de lot \*\*\*\*\*

Quantité impacté \*\*\*\*\*

Quantité totale \*\*\*\*\*

**3** → Suivant

Précédent

Aide

**DEVIATION ANALYSIS**

**Menu DESCRIPTION DEVIATION**

Align Image Control Options Window Select

**Type déviation**

- Matière
- Méthode
- Milieu
- Main\_d\_oeuvre
- Matériel

**Sous-Type**

- In\_process
- Produit
- Validation
- Stabilité
- Technique
- Intrants

**Service concerné**

- Pesée
- Granulation
- Mélange
- Compression
- Pelliculage
- Conditionnement\_1
- Conditionnement\_2

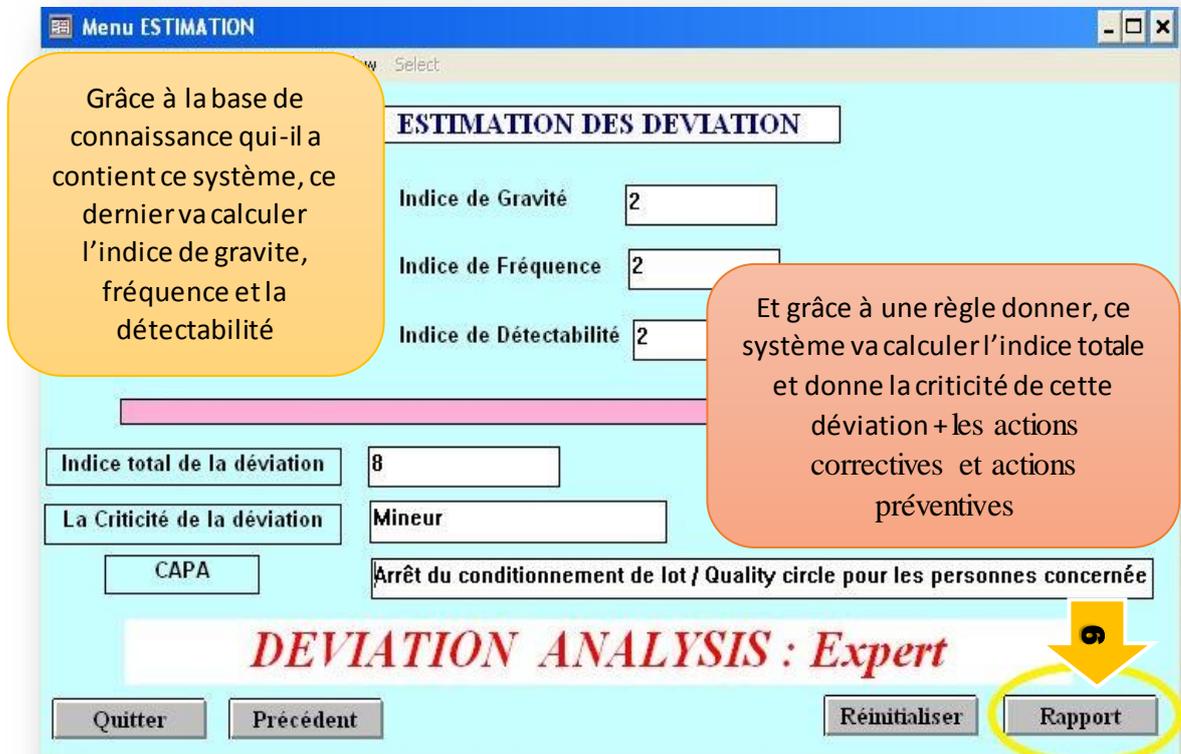
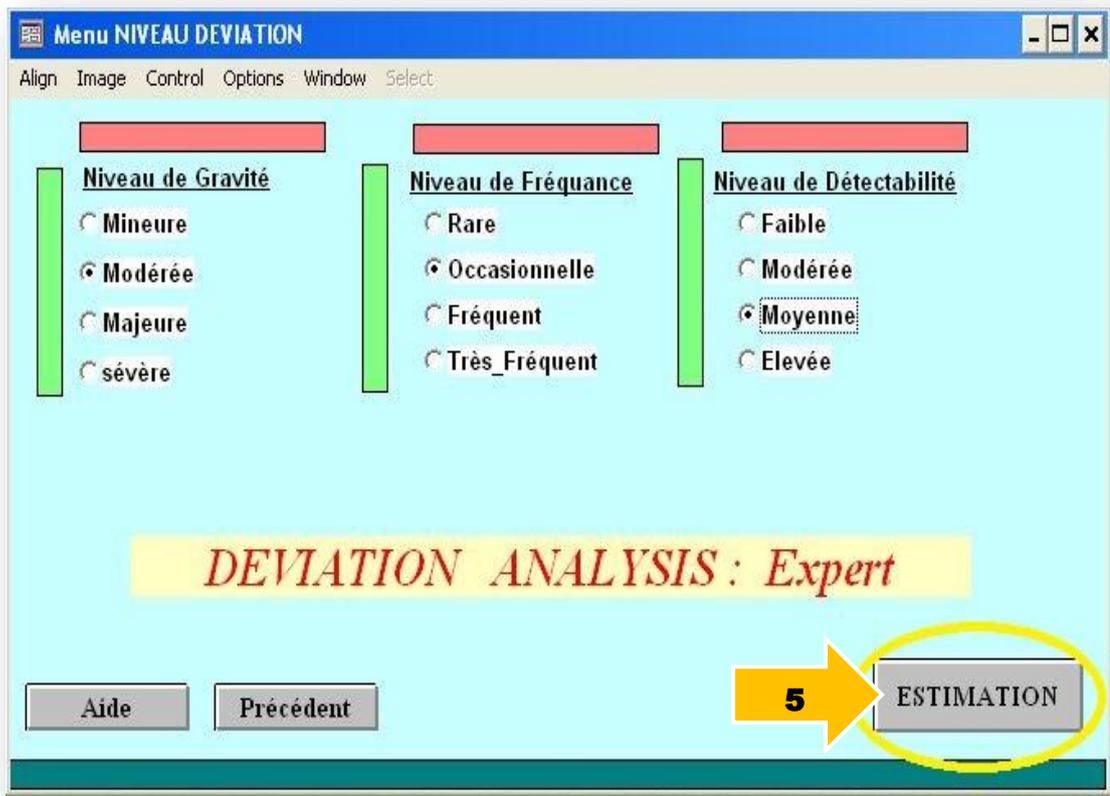
Ensuite, faire choisir le type de cette déviation et le sous-type qui convient et le service concerne

**4** → OK

Précédent

Aide

**DEVIATION ANALYSIS**



**RAPPORT D'ESTIMATION DE NIVEAU DES DEVIATIONS**

Align Image Control Options Window Select

**RAPPORT D'ESTIMATION DE NIVEAU DES DEVIATIONS**

N° de la déviation  Date de détection

Nom d'opérateur  L'heure de détection

---

Quantité impactée  Quantité totale

Département  Service

Unité  L'élément imacté

---

**ESTIMATION**

N°	Type deviation	Indice déviation	Criticité déviation	Solution
1	Main d'oeuvre	8	Mineur	1- Arrêt du conditionnement de lot 2- Quality circle pour les personnes concernées par l'impression de vignette et la vérification 3- Isoler la quantité non conforme en vignette 4- Récupérer toute la quantité de vignettes non conformes utilisées et non utilisées et l'envoyer en waste 5- 100% inspection pour la quantité vignette manuellement 6- Rappel de formation pour la personne chargée de l'impression vignette sur SOP et IFPO et CEP et PR042

---

**DEVIATION ANALYSIS : Expert**

Quitter      Précédent      Enregistrer

## **CONCLUSION :**

Les résultats de notre travail ont donné naissance à un système expert pour évaluer et estimer les déviations nommé "DEVIATION ANALYSIS EXPERT".

Ce système peut être utilisé comme un outil d'aide à la décision à la portée des ingénieurs les moins expérimentés dans les tâches de diagnostic et évaluation des déviations en industrie pharmaceutique.

Le système expert "DEVIATION ANALYSIS EXPERT" a été développé à l'aide d'un système expert vide (Shell) Kappa-Pc 2.0. Ce dernier admet une représentation de la connaissance en objet et classe d'objet avec règles de production.

Notre système expert a le critère d'extensibilité il est donc facile d'écrire d'autres règles pour le diagnostic pour les cas non encore prévus.

La méthodologie présentée repose sur une approche de calcul qui utilise les divers indices de manière rationnelle. Cependant, la sensibilité du modèle a été vérifiée. Mais ces divers indices présentés devront probablement être ajustés afin de raffiner le système.

"DEVIATION ANALYSIS EXPERT" n'est en fait qu'un premier prototype, et il a besoin d'être amélioré et il a besoin d'une validation. Notre travail peut être considéré comme une étude de faisabilité d'un SE pour l'évaluation du degré de déviations pour un meilleur choix des CAPA. L'expérience menée ici permet d'affirmer l'intérêt de développer de tels systèmes.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

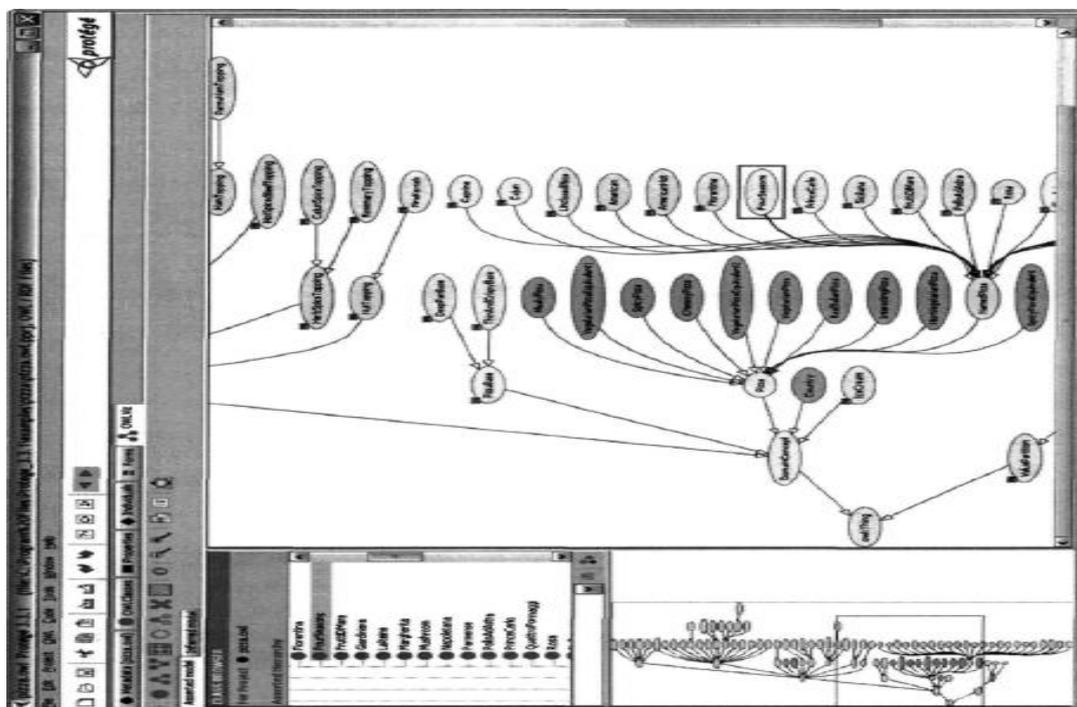
- [1] : Gennaro, A., 1990: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18e édition (Easton, Pennsylvanie, Mack Publishing Company).
- [2] : Ali OUNISSI. Soutenu à Tlemcen, le : 07 octobre 2014 « Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL ». Mémoire de master en Pharmacie Industrielle, Université abou bekr nelkaid de Tlemcen.
- [3] : Sarah GACEM, soutenue à Tlemcen, le : 09 septembre 2012 « La gestion des modifications dans une industrie pharmaceutique (change control) ». Mémoire de master en Pharmacie Industrielle, Université abou bekr nelkaid de Tlemcen.
- [4] : Catherine Soudant-Depelchin. Soutenu publiquement, le : 16 février 2012 « La gestion des déviations qualité sur un site de production pharmaceutique ». Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, U.F.R. de médecine et de pharmacie de Rouen
- [5] : Agarwal, M., Goel, S. (2014). Expert system and it's requirement engineering process: Recent Advances and Innovations in Engineering (ICRAIE).
- [6] : 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
- [7] : Cormerais M. Gestion des anomalies dans l'industrie pharmaceutique, « Thèse d'exercice de pharmacie, Sciences du Vivant [q-bio] /Sciences pharmaceutiques ». Nantes, Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ; 2014.
- [8] : Dr BOUDENDOUNA. A. « ASSURANCE QUALITE PHARMACEUTIQUE & BPF ». Pharmacie galénique, Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, université d'Alger1, 2016
- [9] : Bonnes Pratiques de Fabrication, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Bulletin officiel N° 2011/8 bis fascicule spécial, Paris
- [10] : <http://www.ich.org/>
- [11] : Mr BOUSAAID Tarik, soutenu à Rabat Maroc, Thèse pour le diplôme de Doctorat en pharmacie, « Outils qualité et commerciales permettant d'améliorer les performances et économique au sein de l'industrie pharmaceutique », 2018

- [12] : ISO 9001 – système de management de la qualité – exigences, novembre 2008
- [13] : ISO 9004 – gestion des performances durables d’un organigramme, approche de management par la qualité, décembre 2009
- [14] : FD ISO 10005 – système de management de la qualité lignes directrices pour les plans qualité – septembre 2005
- [15] : « 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](http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=45481).
- [16] : Feigenbaum. A.V, Total Quality Control, Revised (Fortieth Anniversary Edition), Vol. 1. Princeton, N.J.: McGraw-Hill, 1991.
- [17] : RIFFLART. A, Thèse, Le management de la qualité dans l’industrie pharmaceutique, cas appliqué à l’annexe 16 des BPF, 2018
- [18] : ARDOUIN. A, Thèse, Les outils qualité : moteurs de l’amélioration continue au sein de l’assurance qualité, 2008
- [19] : TCHORELOFF. P, Cours du Master Management de la Qualité, Analyse de risque en milieu industriel, 2011
- [20] : procédure Hikma pharmaceuticals « Baba Ali ».
- [21] : TCHORELOFF. P, Cours du Master Management de la Qualité, La méthode de résolution de problème, 2010
- [22] : MIRASSOU ARRIPE. I, Thèse, Le traitement des anomalies dans les industries pharmaceutiques, 2004
- [23] : Pérez JR Handbook of Investigation and Effective CAPA Systems, 2ème édition. Milwaukee: ASQ Quality Press; 2016. 276 p.
- [24]: <http://tpe-intelligence-artificielle-2013.e-monsite.com/pages/definition-de-l-intelligence-artificielle.html>
- [25] : Aimeur. E, Introduction à l’Intelligence Artificielle, Université de Montréal, Département d’informatique et de recherche opérationnelle Montréal, Canada.
- [26] : [https://www.researchgate.net/publication/322740806\\_Cours\\_Systeme\\_Expert](https://www.researchgate.net/publication/322740806_Cours_Systeme_Expert)
- [27] : <https://www.supinfo.com/cours/3AIT/chapitres/05-systeme-expert>
- [28] : BONNET. A, TRUONG. J. P. M, système experts : vers la maîtrise technique, Inter Editions. 1986, p12-16.
- [29] : Mémoire Online - Réalisation d’un système expert pour le diagnostic et la thérapeutique de la maladie de la lèpre. - Elvis Kiangala.htm
- [30] : Revue EP. S n°227 (les systèmes experts) Janvier-Février 1991 c. Editions EPS.

- [31] : BUCHANAN. B. G and SHORTLIFFE. E. H, Rule-Based Expert Systems: TheMYCIN Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project: Addison-Wesley, 1984.
- [32] : AJITH. A, "Rule-based Expert Systems HEURISTICS," ed: Wiley Online Library, 2005, pp. 909-919
- [33] : ABRAHAM. A, "Rule-based Expert Systems," Computer and Information Science, vol. 34, 2005.
- [34] : NIWA. K, et al, "An experimental comparison of knowledge representation schemes," in Readings from the AI magazine, Robert. E, Ed., ed: American Association for Artificial Intelligence, 1988, pp. 384-391.
- [35] : STUDER. R, et al, "Knowledge engineering: Principles and methods," Data & Knowledge Engineering, vol. 25, pp. 161-197, 1998.
- [36] : SCHALKOFF. R. J, Intelligent systems: principles, paradigms and pragmatics: Jones and Bartlett Publishers, 2011.
- [37] : Représentation des connaissances - Université Laval - Tourigny et Campus, 2001
- [38] : ERMINE jeun luis: système experts théorie et pratique  
PARIS (France): Technique et documentation –Lavoisier, 1989, 212p
- [39] : Manuel de Kappa-Pc .2.0, Intellicorp, 1990
- [40] : SILHADI. K : intégration des systèmes experts en conception assistée par ordinateur des bâtiments d'habitation- application à la composante thermique.  
Thèse de doctorat soutenus le 13 novembre 1990, INSA, LYON (France),391p.
- [41] : Jerzy Korczak, ULP, LSIIT: Systèmes Experts CLIPS, Université de Strasbourg

## ANNEXES

### ANNEXE I : Présentation de l'outil Protégé



Démonstration du logiciel de création d'ontologies Protégé

Protégé est un outil qui permet la création d'ontologies. Il est gratuit, open-source et très portable. Il permet de créer et d'éditer des ontologies, des bases de connaissance et de les représenter sous une multitude de formats de représentation grâce à de nombreux plugins existants. Les concepts sont représentés comme étant des classes et il existe des relations hiérarchiques entre celles-ci. Elles peuvent porter le nom de sous-classe ou de super-classe dépendamment de la hiérarchie. Chaque classe possède des attributs que l'on nomme « slots ». Un avantage remarquable de cet outil est qu'il permet facilement l'importation et l'exportation d'ontologies selon différents standards comme OWL, RDF, XMK ou HTML. De plus, l'extension des fichiers permettent facilement d'importer l'ontologie dans différents environnements dont CLIPS (C Language Integrated Production System) qui est un environnement qui fournit les outils de développement de système expert. La Figure ci-dessus montre l'interface du logiciel et un aperçu de l'ontologie présentée graphiquement.

## ANNEXE II : Rapport de déviation.

N° de la déviation : DV...../.....

DEPARTEMENT INITIATEUR				
<b>Date et heure de détection</b>	<b>Date de l'occurrence</b>	<b>Nom</b>	<b>Département</b>	
<b>Déviatiion planifiée</b>	<input type="checkbox"/> <b>Oui</b> <input type="checkbox"/> <b>Non</b>		<b>Structure</b>	
<b>Désignation</b>	<b>Produit/équipement</b>		<b>Code</b>	<b>N° de lot</b>
<b>Fournisseur</b>	<b>N° de lot fournisseur</b>	<b>Date de réception</b>	<b>Quantité impactée</b>	<b>Quantité totale</b>
<b>Type</b>	<input type="checkbox"/> Matière <input type="checkbox"/> Méthode <input type="checkbox"/> Milieu <input type="checkbox"/> Main d'œuvre <input type="checkbox"/> Matériel			
<b>Sous-type</b>	<input type="checkbox"/> Analytique <input type="checkbox"/> In-process <input type="checkbox"/> Produit <input type="checkbox"/> Validation <input type="checkbox"/> Stabilité <input type="checkbox"/> Qualification <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Réception <input type="checkbox"/> Stockage <input type="checkbox"/> Technique <input type="checkbox"/> Calibration <input type="checkbox"/> Documentation <input type="checkbox"/> Intrants <input type="checkbox"/> Préventive <input type="checkbox"/> Système Informatisé / Autres : ....			
<b>Description de la déviation</b>				
<b>Référentiel/Spécifications :</b>				
<b>Action(s) immédiate(s) après détection de la déviation :</b>				
-  -  -				

<b>Document(s) joint(s)</b>	
<b>Date et visa</b>	<b>Nom, Date et visa du responsable hiérarchique</b>
<b>Réception Assurance Qualité Date/heure/visa</b>	
<b>Date prévisionnelle de clôture de la déviation :</b>	

<b>DEPARTEMENT ASSURANCE QUALITÉ</b>		
<b>Evaluation initial</b>		<b>EXPLICATION</b>
les attributs qualité (résistance, intégrité, sécurité, pureté et qualité) du produit sont-ils potentiellement affectés ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Existe-t-il d'autres matériels, lots, équipements, installations, systèmes, utilities ou zones potentiellement affectés par cet événement ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Cet événement a-t-il un impact potentiel sur la conformité réglementaire ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Existe-il un impact sur le statut de qualification/validation process/ validation des systèmes informatiques ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Cet événement est-il déjà connu ou des événements similaires ont-ils été signalés sur la base d'une recherche historique ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Existe-t-il des informations supplémentaires à prendre en compte lors de l'enquête sur cet événement ou sur une cause fondamentale probable à évaluer ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>Evaluation à remplir dans le cas d'un OOS/OOT</b>		
Echantillonnage et transport - les échantillons ont-ils été stockés et transportés dans des conditions appropriées lors de la production au laboratoire ?		
Echantillonnage et transport - l'équipement d'échantillonnage utilisé était-il propre et correctement entretenu ?		
Echantillonnage et transport - la procédure d'échantillonnage correcte a-t-elle été utilisée et exécutée correctement ?		
Echantillonnage et transport - le statut de formation du personnel effectuant l'échantillonnage est-il conforme ?		
<b>Criticité</b>	<input type="checkbox"/> Mineur	<input type="checkbox"/> Majeur <input type="checkbox"/> Critique
<b>Réurrence</b>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
<b>Fait par</b>	<b>Approuvé par :</b>	
<b>Date/Visa</b>	<b>Nom/Date/Visa</b>	
<b>Investigation requise</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<b>Investigateurs :</b> <b>Coordinateur AQ :</b>



Plan CAPA proposé			
N°	Action	Responsable de réalisation	Deadline proposé
<b>Fait par : Nom/Date/Visa</b>			
<b>Commentaire AQ :</b> ..... ..... ..... ..... ..... .....			
Vérification de l'efficacité : <b>Oui</b> <input type="checkbox"/> <b>Non</b> <input type="checkbox"/>			
<b>Action :</b>			
<b>Deadline :</b>			
<b>Approbation AQ :</b>  <input type="checkbox"/> <b>Oui</b> <input type="checkbox"/> <b>Non</b>		<b>Nom/Date/Visa</b>	
<b>Demande d'information supplémentaire :</b>			

<b>DEPARTEMENT ASSURANCE QUALITÉ</b>	
<b>Décision finale :</b>	
<b>N° Plan CAPA</b>	<b>CAPA/...../.....</b>
<b>Fait par :</b>	<b>Approuvé par :</b>
<b>Nom/Date/Visa</b>	<b>Nom/Date/Visa</b>
<b>DIFFUSION /DESTINATAIRES</b>	