

République Algérienne Démocratique et Populaire

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**



UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1 –

**FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

Mémoire De Fin d'Etude

En vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie

THEME

***GESTION DES RISQUES DE CONTAMINATION EN
INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :
Cas de conditionnement des contraceptifs***

Présenté par :

- CHEMMAMI CHAIMA
- AISSAOUA KHADIDJA

Encadré par : Dr DJELOULI. S,

Maitre-assistant en Pharmacologie.

Devant le jury :

- **Présidente :** Pr BENAZIZ. O, Maitre de conférences en Pharmacie galénique.
- **Examineur :** Dr H. IMOUDACHE, Maître assistant en chimie minérale

Session : Juillet 2023

Remerciement

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات اللهم ليس بجدي واجتهادي وإنما بتوفيقك وبركتك علي فالحمد لله عند البدء وعند الختام،
اللهم لك الحمد على التمام.

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire de fin d'études.

Tout d'abord, je souhaite remercier mon encadrant de mémoire, Dr DJELOULI. S, Maitre-assistant en Pharmacologie., pour sa direction précieuse, son soutien constant et ses conseils judicieux tout au long de ce travail. Votre expertise et votre dévouement ont été une source d'inspiration.

Je tiens également à remercier BENDJOURI Meriem, qui a été d'une grande aide et a offert des conseils précieux tout au long de ce processus. Votre patience et votre soutien ont été inestimables.

Un grand merci à l'ensemble du personnel de Laboratoire pharmaceutique X généralement et personnel d'équipe de gestion de risque spécifiquement pour leur aide et leur soutien. Votre professionnalisme et votre dévouement ont grandement contribué à la réalisation de ce travail.

Je souhaite exprimer ma reconnaissance à tous les membres du jury de ma thèse. En particulier, je tiens à remercier le Pr. BENAZIZ .O Maître de conférences en Galénique, qui a honoré ce travail par sa présence en tant que présidente du jury.

Je suis également très reconnaissant Dr H. IMOUDACHE, Maître assistant en chimie minérale. pour avoir accepté de faire partie de ce jury et pour avoir consacré du temps à l'évaluation de ce travail.

Je tiens à vous remercier tous pour votre temps, votre expertise et votre contribution à l'amélioration de ce travail.

Je souhaite également remercier mes camarades de classe pour leur soutien et leur amitié tout au long de ces années d'études. Votre présence a enrichi mon expérience universitaire.

Enfin, je tiens à exprimer ma gratitude à ma famille et à mes amis pour leur soutien inconditionnel, leurs encouragements constants et leur amour. Votre foi en moi m'a donné la force de surmonter les défis et de poursuivre mes études.

En somme, chaque personne mentionnée ici a joué un rôle crucial dans l'achèvement de ce travail et je leur suis profondément reconnaissant.

Dedicace01

الحمد لله الذي تتم بنعمته الصالحات الحمد لله على جميع النعم حمدا يليق بجلاله وعظيم سلطانه، اللهم ليس بجدي واجتهادي إنما بكرمك وفضلك ومنتك علي، بفضل الله ثم دعاء الوالدين، شكرا لكل من كان عوناً لي بعد الله

À ma famille,

Je dédie ce travail à mes parents aimants, ABDELNOUR ET KHOULAILI SIHEM, qui ont toujours cru en moi et m'ont encouragé à poursuivre mes rêves. Votre soutien et votre amour inconditionnels ont été ma force tout au long de ce parcours.

À mon frère YAKOUB dont l'encouragement, la patience et l'amour ont été une source constante d'inspiration et de motivation.

À mon grand-père KHOULALI DJELLOUL, avec tout le respect et l'admiration que je vous porte, je dédie ce travail à vous. Vos conseils et votre soutien ont été un pilier dans ma vie, et je tiens à vous honorer avec cette dédicace. Votre héritage vit en moi, et cette réussite est aussi la vôtre.

À toute ma famille maternelle et paternelle, votre soutien durant tout mon parcours et vos encouragements resteront gravés en moi.

Et à mes professeurs et camarades de classe, qui ont enrichi cette expérience par leur sagesse et leur camaraderie.

Enfin, je dédie ce travail à tous ceux qui cherchent la connaissance et qui aspirent à faire une différence dans le monde. Que ce travail puisse contribuer, même modestement, à notre compréhension collective et à notre quête de vérité.

Chaima

Dedicace02

A ALLAH, le tout puissant qui m'a inspiré Qui m'a guidé dans le bon chemin, Je vous dois ce que je suis devenue. Louanges et remerciements Pour votre clémence et miséricorde.

À mon très cher père Aissaoua Omar, Malgré toutes les phrases et expressions éloquentes qui pourraient être utilisées, il est impossible d'exprimer pleinement ma gratitude et ma reconnaissance. Tes conseils ont toujours été un guide vers la réussite. Ta patience infinie, ta compréhension et ton soutien ont été indispensables pour moi. Je te suis redevable pour ce que je suis aujourd'hui et pour ce que je serai demain. Je m'efforcerai toujours de rester ta fierté et de ne jamais te décevoir.

À ma très chère mère : Même les phrases les plus expressives ne peuvent pas exprimer le niveau d'amour et d'affection que j'ai pour toi. Tu m'as soutenu et encouragé tout au long de mes années d'études, et tu as toujours été là pour me reconforter quand j'avais besoin de toi. En ce jour mémorable pour nous deux, je te donne ce travail en signe de ma grande reconnaissance et mon profond respect.

À mon frère Abd el fattah : Je souhaite exprimer toute ma gratitude envers lui pour le soutien moral qu'il m'a prodigué tout au long de la rédaction de mon mémoire. Je vous remercie infiniment.

À mes sœurs Halima, safa, soumia, Inas, Serine. Je considère qu'il est très chanceux de vous avoir à mes côtés et je vous souhaite sincèrement beaucoup de bonheur et de réussite.

À ma binôme Chaima et mes amis khadidja baaj, brahimi imane, loubna et chahira et Amina ... au nom de l'amitié qui nous réunit et au nom de nos souvenirs inoubliables.

KHADIDJA

Table de matière

| | |
|--|------|
| Remerciement | iii |
| Dedicace01..... | v |
| Dedicace02..... | vi |
| Table de matière..... | vii |
| Liste de figure | i |
| Liste des tableaux..... | ii |
| Listes des abréviations | iv |
| Glossaire | viii |
| Action corrective..... | viii |
| Action préventive..... | viii |
| Amélioration continue | viii |
| Approche processus : | viii |
| Carte de contrôle :..... | viii |
| Cycle de vie : | ix |
| Démarche : | ix |
| Management :..... | ix |
| Méthode : | ix |
| Norme : | ix |
| Outil qualité : | ix |
| INTRODUCTION | 1 |
| Chapitre I : Médicaments et Industrie pharmaceutique | 5 |
| 1. Médicament..... | 5 |
| 1.1. Définition du médicament | 5 |

| | | |
|---|---|----|
| 1.2. | Catégories des médicaments..... | 5 |
| 1.3. | Histoire du médicament..... | 7 |
| 2. | Industrie pharmaceutique..... | 10 |
| 2.1. | Histoire de l'industrie pharmaceutique..... | 10 |
| 3. | Texte réglementaires et leurs activités | 11 |
| 3.1. | Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)..... | 11 |
| 3.2. | Directives de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) | 12 |
| 3.3. | Guidances de la FDA (Food and Drug Administration)..... | 13 |
| 3.4. | Directives de l'Union Européenne (UE) | 14 |
| 3.5. | Lignes directrices de l'ICH (International Council for Harmonisation) | 15 |
| 3.6. | ISO (International Standards Organisation) | 16 |
| 3.7. | Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques | 17 |
| Chapitre II : Qualité en industrie pharmaceutique | | 19 |
| 1. | Définition de la qualité..... | 19 |
| 2. | Histoire et l'évolution de la qualité..... | 19 |
| 2.1. | Ere du tri : (des années 40 aux années 60) | 19 |
| 2.2. | Ere du contrôle : (Des années 60 aux années 80) | 20 |
| 2.3. | Ere de l'amélioration : (Des années 80 à Aujourd'hui)..... | 20 |
| 3. | Système management qualité..... | 22 |
| 3.1. | Définition..... | 22 |
| 3.2. | Assurance qualité..... | 22 |
| 3.3. | Contrôle qualité | 22 |
| 3.4. | Audit qualité | 22 |
| 4. | Qualité par la Conception (QbD)..... | 23 |
| 5. | Outils de la qualité | 23 |
| 5.1. | Diagramme de Pareto | 23 |

| | | |
|---|---|-----------|
| 5.2. | Roue de Deming | 24 |
| 5.3. | Diagramme de Gantt..... | 25 |
| 5.4. | 5 S..... | 26 |
| 5.5. | Méthode des 5 pourquoi | 26 |
| 5.6. | Six Sigma..... | 27 |
| 5.7. | Diagramme de Kano | 27 |
| 5.8. | Méthode 8D | 27 |
| 5.9. | Poka Yoké..... | 28 |
| 5.10. | QQOQCCP | 28 |
| 5.11. | Cercle de qualité | 29 |
| 5.12. | Kaizen | 29 |
| 5.13. | Méthode Kanban..... | 30 |
| 5.14. | Méthode Lean | 30 |
| CHAPITRE III : GESTION DE RISQUE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE | | 32 |
| 1. | Généralités sur le risque | 32 |
| 1.1. | Définition de risque | 32 |
| 1.2. | Danger | 32 |
| 1.3. | Domage..... | 32 |
| 1.4. | Différents types de risques | 33 |
| 1.5. | Définition de gestion des risques..... | 33 |
| 2. | Réglementations de gestion des risques qualité..... | 34 |
| 2.1. | ICH Q9 | 34 |
| 2.2. | Bonnes Pratiques de Fabrication de UE et FDA | 35 |
| 3. | Démarche de gestion des risques | 36 |
| 3.1. | Appréciation du risque..... | 38 |
| 3.2. | Maîtrise du risque | 39 |

| | | |
|----------------------------------|--|----|
| 3.3. | Communication du risque..... | 40 |
| 3.4. | Revue du risque | 41 |
| 4. | Outils d'aide à la gestion des risques..... | 41 |
| 4.1. | Méthodes de base de gestion des risques..... | 41 |
| 4.2. | Analyse des modes de défaillances et de leurs effets et leurs criticité AMDEC...43 | |
| 4.3. | L'arbre des causes/ADC..... | 46 |
| 4.4. | Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)..... | 47 |
| 4.5. | Analyse des dangers et de l'exploitabilité (HAZOP)..... | 49 |
| 4.6. | Analyse des causes et des effets | 50 |
| 4.7. | Technique des cinq pourquoi..... | 51 |
| | La technique..... | 51 |
| 4.8. | Analyse Préliminaire des Risques (APR)..... | 52 |
| 4.9. | Classement et le filtrage des risques..... | 52 |
| 4.10. | Les outils statistiques | 54 |
| 5. | Sélection et types de techniques d'évaluation des risques | 55 |
| Chapitre IV : Contamination..... | | 60 |
| 1. | Définitions de la contamination..... | 60 |
| 2. | Contamination croisée | 60 |
| 3. | Définition des différents types de contaminations..... | 60 |
| 3.1. | Contamination physique..... | 60 |
| 3.2. | Contamination chimique..... | 61 |
| 3.3. | Contamination biologique | 61 |
| 4. | Triangle de la contamination | 61 |
| 5. | Régulation de contamination croisée en industrie pharmaceutique..... | 63 |
| 6. | Prévention de la contamination..... | 64 |
| 6.1. | Conception et fonctionnement des installations de fabrication | 64 |

| | | |
|----------------------|---|-----|
| 6.2. | Équipement..... | 64 |
| 6.3. | Validation du nettoyage..... | 65 |
| 6.4. | Les systèmes de chauffage, ventilation et climatisation (CVCA/HVAC)..... | 65 |
| 6.5. | Personnel | 65 |
| 7. | Conséquences d'un cas de contamination croisée sur la santé publique et sur l'entreprise..... | 67 |
| PARTIE PRATIQUE..... | | 69 |
| 1. | OBJECTIFS | 69 |
| 2. | Matériels et méthodes | 70 |
| 2.1. | Présentation de l'entreprise | 70 |
| 2.2. | Matériels | 71 |
| 2.3. | Méthodes | 73 |
| 3. | Initiation d'un processus de gestion du risque qualité du laboratoire pharmaceutique | 73 |
| 3.1. | Déroulement | 74 |
| 3.2. | Initialisation | 75 |
| 4. | Résultats..... | 85 |
| 4.1. | Analyse des défaillances | 85 |
| 4.2. | Présentation des résultats et tableau AMDEC..... | 86 |
| 4.3. | Résultats de l'analyse quantitative | 110 |
| 4.3.1. | Répartition des nombre des causes de défaillance selon les points critiques .. | 110 |
| 4.3.2. | Répartition des causes de défaillance selon la cotation de criticité | 111 |
| 4.3.3. | Répartition des nombres de criticité des cause de défaillance en fonction des points critiques..... | 111 |
| 4.3.4. | Répartition de nombre des cause de défaillance selon les 5M..... | 112 |
| 4.3.5. | Répartition de la criticité des causes de défaillance selon les 5M avant et après CAPA | 112 |
| 4.3.6. | Répartition de la criticité des causes de défaillance selon les points critiques | 113 |

| | |
|---|-----|
| 4.3.7. Répartition de la criticité des causes de défaillance en fonction des points critiques selon les 5M et les points critiques avant et après CAPA..... | 114 |
| 5. Discussion..... | 114 |
| 5.1. Causes de défaillances relevés | 115 |
| 5.2. Criticité des causes de défaillances relevés..... | 115 |
| 5.3. Causes de défaillances et 5M | 116 |
| 5.4. Mise en place d’actions correctives et préventives | 117 |
| 5.4.1. Criticité des causes de défaillances avant et après CAPA relevés..... | 119 |
| 5.4.2. RPN des causes défaillance | 120 |
| 6. Evaluation de la méthode AMDEC utilisée..... | 121 |
| CONCLUSION..... | 123 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE | 125 |
| ANNEXE | 132 |
| ANNEXE | 133 |
| Résumé..... | 145 |
| Abstract..... | 145 |
| ملخص | 145 |

Liste de figure

| | |
|--|-----|
| Figure 1:Jabir bin Hayyan a décrit la distillation en utilisant "l'alambic" au 8ème siècle.(25) .8 | 8 |
| Figure 2:Evolution de la qualité(76) | 21 |
| Figure 3:Diagramme de Pareto | 24 |
| Figure 4 : Le PDCA ou roue de deming | 25 |
| Figure 5: relation entre danger, risque et dommage(86)..... | 33 |
| Figure 6:Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique..... | 37 |
| Figure 7 FLOW CHART Basic | 42 |
| Figure 8:Processus AMDEC..... | 45 |
| Figure 9:Exemple Arbre des Causes..... | 47 |
| Figure 10:principe d'HACCP..... | 49 |
| Figure 11 : Exemple de diagramme de 5M..... | 51 |
| Figure 12:Classement des risques | 53 |
| Figure 13:filtrage des risques..... | 54 |
| Figure 14 : Interrelation entre les sources de contamination | 62 |
| Figure 15:Pyramide de niveau d'OEB, OEL et PDE..... | 67 |
| Figure 16:déroulement de gestion de risque | 75 |
| Figure 17:étapes de conditionnement primaire..... | 78 |
| Figure 18:étapes de conditionnement secondaire | 80 |
| Figure 19:Le parcours des contraceptifs dans l'unité pharmaceutique | 82 |
| Figure 20:Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée entre les produits hormones et les autres produits, environnement et personnel | 85 |
| Figure 21:Répartition graphique des nombre des causes de défaillance selon les points critiques..... | 110 |
| Figure 22:Répartition graphique des modes de défaillance selon la cotation de criticité..... | 111 |

| | |
|---|-----|
| Figure 23: Répartition graphique des nombres de criticité des cause de défaillance en fonction des points critiques..... | 111 |
| Figure 24: Répartition graphique de nombre des cause de défaillance selon les 5M..... | 112 |
| Figure 25: Répartition graphique de la criticité des causes de défaillance selon les 5M avant et après CAPA | 112 |
| Figure 26: Répartition graphique de la criticité des causes de défaillance selon les points critiques..... | 113 |
| Figure 27: Répartition de la criticité des causes de défaillance en fonction des points critiques selon les 5M et les points critiques avant et après CAPA..... | 114 |

Liste des tableaux

| | |
|--|-----|
| Tableau 1:Exemple de tableau AMDEC..... | 45 |
| Tableau 2:Outils communs de gestion des risques | 57 |
| Tableau 3:Cotation de la gravité ou sévérité de l'impact du risque (effet) (G) : | 83 |
| Tableau 4:Cotation de probabilité d'occurrence / fréquence de la cause (P) : | 83 |
| Tableau 5:Cotation de la détectabilité du risque (le contrôle du mode de défaillance) (D) : .. | 84 |
| Tableau 6:Matrix de risque | 84 |
| Tableau 7:L'échelle de criticité | 84 |
| Tableau 8:Tableau AMDEC des résultat | 86 |
| Tableau 9:Tableau CAPA | 133 |

Listes des abréviations

I aire : Primaire

II aire : Secondaire

AC : Article de Conditionnement

ADC : arbre des causes

AFNOR : Association française de normalisation

ALU : Aluminium

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

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANPP : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques

APR : Analyse Préliminaire des Risques

AQ : Assurance Qualité

AQL : Average quality limit

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

Condit : Conditionnement

CQ : Contrôle Qualité

CQA : Critical Quality Attributes

CTA : Centrale de traitement d'air

CTD : Common Technique Document

CVCA/HVAC: Heating, ventilation, and air conditioning

DI : Dossier Interne

EJA : Expositions Journalières Admissibles

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EPI : Équipement de protection individuelle

FDA : Food and Drug Administration

FMECA : Failure Modes, Effects and Criticality Analysis

FTA : Analyse de l'arbre des défaillances

GMP : Good Manufacturing Practices

GRQ : Gestion de Risque Qualité

HACCP : Analyse des risques et maîtrise des points critiques

HAZOP : Analyse des dangers et de l'exploitabilité

HEPA : haute efficacité de l'air particulaire

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance

HSE : Hygiène Sécurité Environnement

ICH : International Council for Harmonisation

IPR : Indice de Priorité du Risque

ISO : International Standards Organisation

IST : Infection sexuellement transmissible

LCQ/LQC : Laboratoire de Control Qualité

MOP : Mode Opérateur

NQA : Niveau de Qualité Acceptable

NS : Non Significatif

OEB : Occupational Exposure Band

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OOE : Out of expectations

OOS: Out of Specification

PDCA: Plan Do Check Act

PDE: Profil de Décontamination Efficace

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

QbD : Quality by Design

QQOQCP : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi

QRM: Quality Risk Management

QTPP: Quality target product profile

RPN : Risk Priority Number

SADT : Analyse Structurelle Descendante/ Analyse fonctionnelle descendante

SAS : Salles propres à Atmosphère Stérile

SMQ : Management de la Qualité

SOP : Procédure Opérationnelle Permanente

SQP : Système Qualité Pharmaceutique

SQP : Système qualité pharmaceutique

Resp : Responsable

UE : Union Européenne

UPH : Unité des Produits Hormonaux

Glossaire

Action corrective :

Il s'agit d'une mesure entreprise pour supprimer la source d'une non-conformité et empêcher qu'elle ne se reproduise à l'avenir.

Action préventive :

Il s'agit d'une mesure prise pour éliminer la possibilité d'une non-conformité future ou d'une autre situation indésirable. L'action préventive est mise en place pour éviter que cela se produise, tandis que l'action corrective est entreprise pour empêcher que cela ne se reproduise à l'avenir.

Amélioration continue :

Il s'agit d'une activité régulière entreprise dans le but d'améliorer les performances.

Approche processus :

Toute activité ou ensemble d'activités qui utilise des ressources pour convertir des éléments d'entrée en éléments de sortie peut être considérée comme un processus. Pour qu'un organisme fonctionne de manière efficace, il doit identifier et gérer de nombreux processus corrélés et interactifs. Souvent, l'élément de sortie d'un processus forme directement l'élément d'entrée du processus suivant.

Carte de contrôle :

Est un outil qui surveille en temps réel ou avec un léger décalage l'évolution d'une caractéristique de production ou la valeur d'une mesure sur un produit, telle que la longueur, le diamètre ou l'épaisseur. Son rôle est de détecter les écarts de centrage et de dispersion d'un procédé, afin de permettre des ajustements appropriés avant la production de produits défectueux.

Cycle de vie :

Toutes les phases de la vie d'un produit, à partir de sa mise au point initiale et de sa commercialisation jusqu'à son abandon.

Démarche :

Ensemble de pratiques et de modèles théorisés cohérents, permettant de se positionner et d'agir. Une démarche rend compte d'un processus. Toute démarche s'appuie sur des valeurs, des principes philosophiques. Sa mise en œuvre fait appel à des méthodes.

Management :

Toutes les activités coordonnées pour orienter et diriger un organisme.

Méthode :

Est la manière dont une action se déroule, ainsi que les choix qui ont permis la mise en œuvre et la conduite de cette action de cette manière.

Norme :

La norme est un document qui est élaboré en consensus au sein d'un organisme de normalisation en sollicitant les représentants de toutes les parties concernées. Avant son adoption, une enquête publique est menée. La norme est régulièrement examinée pour évaluer sa pertinence dans le temps.

Outil qualité :

Moyen conçu pour réaliser de façon efficace un certain type d'actions. Il s'agit de Technique ou objet utilisés par une méthode.

Qualification :

La qualification consiste à démontrer et à consigner que les équipements ou leurs systèmes auxiliaires sont correctement installés, fonctionnent correctement et produisent les résultats attendus. Bien que faisant partie intégrante de la validation, les étapes de qualification à elles seules ne constituent pas une validation complète du procédé.

Validation :

Il s'agit d'un programme documenté qui garantit un niveau élevé d'assurance selon lequel un processus spécifique, une méthode ou un système produira de manière constante des résultats conformes à des critères d'acceptation prédéfinis.

INTRODUCTION

Dans le domaine pharmaceutique, un médicament est effectivement un produit essentiel conçu pour être efficace dans le traitement préventif ou curatif des maladies. Pour maintenir sa sécurité, sa qualité et son efficacité tout au long de son cycle de vie, jusqu'à sa consommation finale par le patient, il est nécessaire de suivre certaines procédures strictes et des réglementations bien définies.

Une de ces réglementations est le référentiel « ICHQ9 » que les industries pharmaceutiques adoptent. Ce référentiel est un outil de gestion des risques qui aide à identifier et à contrôler les dangers potentiels associés à la production pharmaceutique.

L'un des risques les plus préoccupants dans ce domaine est la contamination. La contamination peut se présenter sous plusieurs formes et peut affecter le médicament à différentes étapes de sa production. Par exemple, la contamination peut être d'origine bactérienne, chimique ou physique. Elle peut se produire pendant la fabrication, le stockage, le transport ou l'utilisation du médicament.

Pour prévenir et gérer ces risques de contamination, il est nécessaire d'adopter des pratiques de fabrication rigoureuses, un contrôle de qualité strict, une formation adéquate du personnel et des procédures de nettoyage et de désinfection efficaces. Il est également important de mettre en œuvre un système de surveillance environnementale pour détecter et contrôler la contamination de l'air, de l'eau et des surfaces.

. Dans le cadre de ce travail, nous nous concentrerons spécifiquement sur la contamination, en particulier la contamination particulaire entre les produits hormonaux et les autres produits, l'environnement et le personnel, qui représente un risque majeur dans un site de production pharmaceutique.

En résumé, la production de médicaments de haute qualité nécessite une attention particulière à la gestion des risques et à la prévention de la contamination pour assurer la sécurité et l'efficacité du produit final.

Notre mémoire s'articule en deux parties :

Partie théorique rassemble 4 chapitres essentiels :

Dans le premier et le deuxième chapitre on parle généralement sur le médicament et Le contrôle qualité des médicaments qui est une étape essentielle et indispensables pour assurer la qualité des médicaments car un médicament de moindre qualité peut : Réduire voire annuler l'efficacité thérapeutique du produit et constituer un danger pour la santé du patient

Dans le troisième et quatrième chapitre nous avons parlé sur le processus de gestion des risques qualité, les référentiels appliqués, ainsi que les outils de gestion des risques de qualité dans l'industrie pharmaceutique. Puis on parlera de la contamination, ses types, sa réglementation dans l'industrie pharmaceutique et sa prévention.

Ensuite, on abordera la partie pratique qui consiste en une démonstration concrète de la gestion risque ; On a analysé le risque de la contamination particulière a laide d'un outil d'analyse de risque de contamination c'est l'AMDEC couplée à la 5M, et on a proposé des actions correctives et préventives afin de maîtriser ce risque.

PARTIE

THEORIQUE

Chapitre I :
Médicaments et Industrie
pharmaceutique

Chapitre I : Médicaments et Industrie pharmaceutique

1. Médicament

1.1. Définition du médicament

Le code de la Santé publique algérien (loi 18-11 de 2018 relative à la protection et à la promotion de la santé article 208) définit le médicament comme : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques. (1)

1.2. Catégories des médicaments

Les médicaments peuvent être catégorisés selon divers critères : leur origine (synthétiques, semi-synthétiques, naturels)(2), leur utilisation (curatifs, préventifs, palliatifs, diagnostiques)(3–6), leur mode d'action (systémique ou local)(7), l'exigence d'une prescription (avec ou sans ordonnance)(8,9), et la forme d'administration (orale, topique, injectable, etc.)(10). Ils peuvent être destinés à des usages à court ou à long terme(11). Il existe des catégories spécifiques comme les médicaments génériques, biosimilaires et orphelins(12,13), qui sont définies en fonction des besoins spécifiques du patient et de leurs interactions potentielles avec d'autres médicaments.

1.2.1. Classes thérapeutiques des médicaments

Les médicaments peuvent être classés dans différentes classes thérapeutiques en fonction de leur utilisation dans le traitement de certaines maladies ou conditions. Voici quelques exemples de classes de médicaments :

Antibiotiques : Ce sont des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes.

Antidépresseurs : Ils sont utilisés pour traiter la dépression et parfois d'autres troubles de l'humeur.

Antidiabétiques : Ces médicaments sont utilisés pour contrôler le taux de sucre dans le sang des personnes atteintes de diabète.

Antihypertenseurs : Ils sont utilisés pour traiter l'hypertension artérielle.

Anti-inflammatoires : Ces médicaments réduisent l'inflammation et peuvent être utilisés pour traiter diverses affections, de l'arthrite aux allergies.

Statines : Ce sont des médicaments qui aident à réduire le taux de cholestérol dans le sang, et sont donc utilisés pour prévenir les maladies cardiovasculaires.

Médicaments antiviraux : Ils sont utilisés pour traiter les infections virales.

Analgésiques : Ces médicaments sont utilisés pour soulager la douleur.

Contraceptifs : Ces médicaments sont utilisés pour prévenir la grossesse

Ces classes ne sont que quelques exemples parmi tant d'autres. Il existe également d'autres catégories de médicaments, comme les hormones, les vitamines, les antifongiques, etc.(14)

1.2.2. Contraceptifs :

Catégorie de médicaments visant à prévenir la grossesse, se déclinent en plusieurs formes, chacune agissant différemment. Voici quelques grandes catégories :

1. Contraceptifs hormonaux :
2. Contraceptifs intra-utérins.
3. Contraceptifs à barrière :
4. Contraceptifs d'urgence : Aussi appelés "pilules du lendemain",

Les contraceptifs jouent un rôle crucial dans la planification familiale et la santé sexuelle, aidant les individus à décider quand et s'ils souhaitent avoir des enfants, tout en offrant une protection contre les grossesses non désirées et les infections sexuellement transmissibles (IST). (15)

1.2.3. Contraceptifs hormonaux

Les contraceptifs hormonaux, qui sont souvent utilisés pour prévenir les grossesses non désirées, fonctionnent en modifiant le cycle hormonal normal de la femme pour inhiber l'ovulation, épaissir la glaire cervicale et amincir la paroi de l'utérus. Ils sont principalement divisés en trois types :

1. Contraceptifs hormonaux combinés : Ils contiennent deux hormones et peuvent se présenter sous diverses formes, comme la pilule, le patch ou l'anneau vaginal
2. Contraceptifs à progestatif seul : Ils contiennent uniquement une hormone et sont souvent appelés "minipilules". D'autres formes incluent les implants contraceptifs et les DIU à la progestérone.
3. Contraceptifs hormonaux d'urgence : Ils sont utilisés après un rapport sexuel non protégé pour prévenir une grossesse potentielle. Ils contiennent soit de l'ulipristal, soit une forte dose de lévonorgestrel.

Le choix d'un contraceptif hormonal dépend des besoins individuels de chaque femme, de sa santé générale, de ses préférences et de sa tolérance aux hormones. En outre, il faut prendre en compte les effets secondaires potentiels et s'assurer que la femme est à l'aise avec la méthode choisie. En tenant compte de tous ces facteurs, une femme peut prendre une décision éclairée sur le contraceptif hormonal qui lui convient le mieux.(16)

1.3. Histoire du médicament

1.3.1. Origines de l'Art médical et l'art pharmaceutique :

L'art médical et l'art pharmaceutique ont des origines anciennes remontant à l'époque préhistorique, avec l'utilisation de plantes et d'herbes pour traiter diverses maladies. Les Égyptiens ont documenté plus de 800 recettes de médicaments, tandis que les Sumériens ont créé des tablettes d'argile documentant l'utilisation de plantes médicinales. Les civilisations indienne et chinoise ont également développé une connaissance approfondie des plantes médicinales. Les premiers systèmes de médecine étaient souvent liés à des pratiques religieuses et spirituelles, soulignant le lien étroit entre la médecine et la spiritualité. Au fil du temps, l'art médical et l'art pharmaceutique ont continué à évoluer avec des avancées significatives dans la

compréhension de la biologie et de la pathologie, mais les racines de ces disciplines dans les connaissances traditionnelles et les pratiques des civilisations anciennes restent une part importante de leur histoire.(17)

1.3.2. Apport des Arabes à l'art pharmaceutique :

Les savants arabes ont contribué de manière significative à l'art pharmaceutique lors de l'âge d'or islamique, du 8ème au 14ème siècle. Ils ont introduit le concept de l'officine, un lieu spécialisé dans la préparation et la vente de médicaments(18), et ont développé de nombreuses nouvelles techniques de préparation de médicaments, y compris la distillation et la filtration(19,20). Les Arabes ont également introduit de nouveaux médicaments à base de produits chimiques et de plantes de l'Est, ainsi que des médicaments à base de sirops et de juleps. Ils ont écrit de nombreux traités sur la pharmacologie, décrivant l'efficacité et les effets secondaires de plus de 800 médicaments. Ces contributions ont eu un impact significatif sur la pharmacie à leur époque et ont jeté les bases de nombreuses pratiques et techniques modernes.(21)



Figure 1: Jabir bin Hayyan a décrit la distillation en utilisant "l'alambic" au 8ème siècle.(20)

1.3.3. Moyen âge et Renaissance :

Les époques médiévale et de la Renaissance furent des périodes de transformation significative dans l'art médical et pharmaceutique, avec des institutions telles que les monastères et les universités favorisant la formalisation et la professionnalisation de la médecine et de la pharmacie. L'introduction de l'antidotarium, ou formularium, un guide compilé par des médecins ou des pharmaciens contenant des recettes pour divers médicaments, a été clé dans cette transformation. Ces guides ont aidé à standardiser la préparation des médicaments, conduisant à une consistance et une efficacité, ce qui était crucial pour l'émergence de la pharmacie en tant que profession distincte de la médecine. Ces antidotariums ont également joué un rôle majeur dans la transmission du savoir, permettant le partage et le développement d'informations sur les médicaments et leur préparation. Leur contribution à la standardisation et à l'émergence de la profession pharmaceutique a marqué une étape importante dans l'évolution de l'art pharmaceutique.(22)

1.3.4. De la Renaissance à l'époque moderne :

La période de la Renaissance à l'époque moderne a vu des changements radicaux et des progrès dans la science et la technologie, y compris dans le domaine de la pharmacie. L'émergence de la chimie moderne a permis la création de médicaments plus spécifiques et plus puissants. Les scientifiques ont été capables d'isoler les composés actifs des plantes, créant ainsi des médicaments plus puissants et plus efficaces. La synthèse de médicaments a permis la création de médicaments sans avoir besoin de la plante originale, ce qui a ouvert la voie à l'industrialisation de la production de médicaments. L'automatisation et la standardisation de la production de médicaments ont rendu les médicaments plus accessibles à un public plus large. Ces avancées ont profondément transformé l'art pharmaceutique, le faisant passer de l'artisanat et de l'utilisation de remèdes naturels à une science et une industrie précises et hautement développées.(23)

I.1.3.6. Industrialisation de la pharmacie :

L'industrialisation de la pharmacie au XIXe siècle a été une étape majeure dans l'évolution de l'art pharmaceutique. Elle a permis la production en masse et l'automatisation des processus de fabrication, rendant les médicaments plus accessibles au public. La standardisation a permis un meilleur contrôle de la qualité et de l'efficacité des médicaments. Les réglementations ont

été introduites pour assurer la sécurité et la qualité des médicaments, prévenir les abus et les mauvaises pratiques. Les progrès technologiques ont été cruciaux dans l'industrialisation de la pharmacie. Tous ces facteurs ont contribué à l'émergence de l'industrie pharmaceutique moderne qui est une entité mondiale cruciale dans la santé et le bien-être de millions de personnes. L'industrialisation de la pharmacie a donc marqué un tournant dans l'histoire de l'art pharmaceutique.(24)

2. Industrie pharmaceutique

2.1. Histoire de l'industrie pharmaceutique

2.1.1. Pères fondateurs de l'industrie pharmaceutique américaine :

L'industrie pharmaceutique américaine a été initiée par des entrepreneurs tels que Charles Pfizer et Charles Erhart, qui ont fondé Pfizer en 1849, et Eli Lilly, qui a créé Eli Lilly and Company en 1876. Ces entreprises, initialement axées sur la fabrication de produits chimiques simples et de médicaments à base de plantes, ont progressivement innové pour devenir des géants mondiaux de l'industrie pharmaceutique.(25)

2.1.2. Années 1900 - L'arrivée de l'Aspirine :

En 1899, la société allemande Bayer a breveté et commercialisé l'aspirine, le premier médicament à être produit en grande quantité industrielle. L'aspirine est devenue largement utilisée pour ses propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.(26)

2.1.3. L'entre-deux-guerres :

Pendant l'entre-deux-guerres, l'industrie pharmaceutique a connu des avancées significatives, notamment avec la découverte des premiers antibiotiques. La pénicilline et les sulfamides ont révolutionné le traitement des infections bactériennes, sauvant d'innombrables vies.(27)

2.1.4. L'après-guerre :

Après la Seconde Guerre mondiale, l'industrie pharmaceutique a connu une expansion rapide. De nouveaux types de médicaments ont été développés, comme les antihypertenseurs, les

tranquillisants et les contraceptifs oraux. Les entreprises pharmaceutiques ont également commencé à investir massivement dans la recherche et le développement.(28–31)

2.1.5. La thalidomide et le développement de la réglementation et du contrôle de la sécurité des médicaments :

Le scandale de la thalidomide dans les années 1960 a mis en lumière la nécessité d'une réglementation plus stricte de la sécurité des médicaments. Ce médicament, prescrit pour les nausées matinales pendant la grossesse, a entraîné de graves malformations congénitales. En conséquence, des réglementations plus strictes ont été mises en place, conduisant à la création d'organismes de réglementation comme la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis.(32,33)

2.1.6. Pharmacie moderne :

Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique est une industrie mondiale qui investit des sommes considérables dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments. Les progrès technologiques, l'expansion de la biotechnologie et le développement de thérapies ciblées et personnalisées sont quelques-unes des tendances clés de l'industrie pharmaceutique moderne. De plus, la réglementation continue de jouer un rôle crucial pour garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments.(34–38)

3. Texte réglementaires et leurs activités

3.1. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont des normes essentielles dans l'industrie pharmaceutique. Elles ont été établies pour garantir la qualité et l'uniformité des produits pharmaceutiques, de la production à la distribution. Voici quelques points clés sur les BPF :

- Standardisation de la qualité : Les BPF garantissent que tous les produits pharmaceutiques sont produits de manière cohérente et de haute qualité. Elles définissent les normes de qualité pour chaque étape du processus de production.
- Contrôle de la production : Les BPF couvrent tous les aspects de la production pharmaceutique, de la matière première initiale à la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'entreposage, l'expédition, et la distribution des médicaments. Elles

établissent des procédures détaillées pour chaque étape du processus afin d'assurer un contrôle constant de la qualité.

- Prévention de la contamination et des erreurs : L'un des principaux objectifs des BPF est de prévenir toute contamination ou erreur qui pourrait affecter la qualité du produit. Elles définissent des normes d'hygiène et de sécurité, ainsi que des procédures d'inspection et de test, pour garantir la sécurité du produit.
- Obligation réglementaire : Les BPF sont une exigence réglementaire dans de nombreux pays. Les entreprises pharmaceutiques doivent se conformer à ces normes afin d'obtenir l'approbation pour la vente de leurs produits. Les autorités de réglementation effectuent régulièrement des inspections pour s'assurer de la conformité aux BPF.
- Protection du patient : En fin de compte, l'objectif des BPF est de protéger le patient. En assurant la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques, les BPF aident à garantir que les médicaments sont sûrs et efficaces pour les patients.

Les BPF jouent donc un rôle crucial dans l'industrie pharmaceutique, garantissant la qualité et la sécurité des médicaments que nous utilisons tous les jours.

3.2. Directives de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) joue un rôle crucial dans le maintien et l'amélioration de la santé publique à l'échelle mondiale. Cela implique la mise en place de directives pour aider les pays à développer leurs propres réglementations nationales sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Ces directives couvrent un large éventail de sujets :

- Normes de qualité pour la fabrication de médicaments : L'OMS établit des normes pour la fabrication de médicaments, y compris les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Ces normes visent à assurer que tous les produits pharmaceutiques sont de haute qualité, sûrs et efficaces.
- Conduite des essais cliniques : Les directives de l'OMS sur la conduite des essais cliniques visent à garantir que ces essais sont menés de manière éthique et scientifiquement valide. Cela comprend des directives sur le consentement éclairé, la protection des participants à la recherche, et la conduite et la documentation des essais.
- Surveillance post-commercialisation : Après qu'un médicament a été commercialisé, il est important de continuer à surveiller son efficacité et sa sécurité. L'OMS émet des

directives sur la pharmacovigilance, ou la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché, pour détecter, évaluer et prévenir les risques potentiels associés à leur utilisation.

- Accès aux médicaments : L'OMS travaille également à promouvoir l'accès à des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité pour tous, y compris à travers l'élaboration de politiques sur les médicaments essentiels et les systèmes d'approvisionnement en médicaments.
- Formation et éducation : L'OMS promeut également la formation et l'éducation dans le domaine de la pharmacie, notamment en établissant des normes pour l'éducation et la formation en pharmacie.

Ces directives de l'OMS jouent un rôle crucial dans l'assurance de la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à l'échelle mondiale.(39)

3.3. Guidances de la FDA (Food and Drug Administration)

La Food and Drug Administration (FDA) est une agence du gouvernement des États-Unis qui joue un rôle crucial dans la réglementation des médicaments, des dispositifs médicaux, et d'autres produits liés à la santé. Voici quelques domaines clés que les directives de la FDA couvrent :

- Approbation des nouveaux médicaments : L'un des rôles les plus importants de la FDA est d'évaluer et d'approuver les nouveaux médicaments avant leur mise sur le marché aux États-Unis. Cela comprend l'examen des données des essais cliniques pour évaluer l'efficacité et la sécurité du médicament.
- Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) : La FDA établit des directives pour les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) aux États-Unis. Ces directives définissent les normes de qualité pour la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'entreposage et la distribution des médicaments.
- Conduite des essais cliniques : La FDA émet également des directives sur la manière dont les essais cliniques devraient être menés. Ces directives couvrent des aspects tels que la conception de l'étude, la protection des participants à l'étude, et la collecte et l'analyse des données.
- Étiquetage des médicaments : Les directives de la FDA sur l'étiquetage des médicaments définissent ce qui doit être inclus sur l'étiquette d'un médicament, y

compris les informations sur l'usage, la posologie, les avertissements, et les effets secondaires potentiels.

- Normes de qualité pour les médicaments : La FDA établit également des normes de qualité pour les médicaments. Cela comprend des exigences pour la pureté, la force, et la stabilité des médicaments, ainsi que des normes pour les tests de qualité.

Toutes ces directives et réglementations sont conçues pour garantir que les médicaments disponibles aux États-Unis sont sûrs, efficaces, et de haute qualité.(40)

3.4. Directives de l'Union Européenne (UE)

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) est une agence de l'Union Européenne qui joue un rôle essentiel dans la protection et la promotion de la santé publique grâce à l'évaluation et à la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire. Voici quelques-unes des directives et des rôles clés de l'EMA :

- Évaluation des médicaments : L'EMA évalue les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'UE. Cette évaluation est basée sur une analyse scientifique rigoureuse de toutes les données fournies par le fabricant du médicament.
- Surveillance de la sécurité : Une fois qu'un médicament a été autorisé et est sur le marché, l'EMA continue de surveiller sa sécurité. Si de nouvelles informations sur les effets secondaires ou l'efficacité du médicament sont signalées, l'EMA peut revoir son autorisation ou recommander des modifications de l'utilisation du médicament.
- Promotion de la recherche et du développement : L'EMA soutient également l'innovation et le développement de nouveaux médicaments en fournissant des conseils scientifiques aux entreprises. Cela peut aider à accélérer le développement et l'autorisation de nouveaux médicaments.
- Information et communication : L'EMA fournit des informations fiables et à jour sur les médicaments et leur utilisation. Cela comprend la publication de rapports publics d'évaluation qui décrivent les raisons de l'approbation ou du rejet d'un médicament.
- Coordination au niveau de l'UE : L'EMA travaille en étroite collaboration avec les autres autorités de réglementation des médicaments dans l'UE pour coordonner le travail sur les médicaments. Cela comprend la coordination des inspections des sites de fabrication de médicaments et des essais cliniques.

Ces directives et réglementations sont conçues pour garantir que les médicaments disponibles dans l'UE sont sûrs, efficaces et de haute qualité. De plus, l'EMA travaille en étroite collaboration avec les autorités nationales de réglementation des médicaments des pays de l'UE pour assurer la mise en œuvre et le respect de ces directives.(41)

3.5. Lignes directrices de l'ICH (International Council for Harmonisation)

L'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) est une organisation mondiale qui travaille à l'harmonisation des normes techniques et réglementaires pour les produits pharmaceutiques. Les lignes directrices de l'ICH couvrent un large éventail de sujets, y compris :

- Efficacité de la recherche clinique : L'ICH publie des lignes directrices sur l'efficacité de la recherche clinique, y compris la conception et la conduite des essais cliniques, pour garantir que les résultats sont scientifiquement valides et éthiquement obtenus.
- Développement de médicaments pédiatriques : L'ICH a également émis des directives pour le développement de médicaments destinés aux enfants pour s'assurer qu'ils sont sûrs et efficaces pour cette population spécifique.
- Éthique de la recherche biomédicale : Les directives de l'ICH sont utilisées par les comités d'éthique qui évaluent la recherche biomédicale pour s'assurer que les études sont menées de manière éthique et respectent les droits et le bien-être des participants.
- Évaluation de l'immunotoxicité : Pour l'évaluation de l'immunotoxicité d'un nouveau médicament à usage humain, les laboratoires suivent la ligne directrice S8 établie par l'ICH. Cette directive vise à évaluer le potentiel d'un médicament à avoir des effets indésirables sur le système immunitaire.
- Pharmacovigilance : L'ICH établit également des directives pour la pharmacovigilance, ou la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché, pour détecter, évaluer et prévenir les risques potentiels associés à leur utilisation.

Ces directives sont conçues pour garantir que les médicaments sont développés et utilisés de manière sûre, efficace et éthique. En harmonisant les exigences techniques pour les produits pharmaceutiques, l'ICH facilite le développement et l'enregistrement de médicaments de haute qualité dans le monde entier.(42,43)

3.6. ISO (International Standards Organisation)

L'Organisation internationale de normalisation (ISO) est une organisation non gouvernementale indépendante qui développe et publie des normes internationales pour divers secteurs, y compris la santé et la sécurité, la technologie, l'énergie, la nourriture et l'agriculture, et bien d'autres. Ces normes de l'ISO aident à assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits et services.

En ce qui concerne le domaine de la santé et des sciences de la vie, l'ISO a établi plusieurs normes importantes :

- ISO 13485 : Cette norme définit les exigences pour un système de gestion de la qualité pour les organisations impliquées dans le design, la production, l'installation et le service après-vente des dispositifs médicaux.
- ISO 9001 : Cette norme définit les critères pour un système de gestion de la qualité. Elle peut être utilisée par n'importe quelle organisation, grande ou petite, quel que soit son domaine d'activité. Dans le secteur pharmaceutique, ISO 9001 est souvent utilisée pour démontrer la capacité à fournir constamment des produits qui répondent aux exigences des clients et aux exigences réglementaires applicables.
- ISO 14971 : Cette norme décrit le processus de gestion des risques pour les dispositifs médicaux. Elle fournit un cadre pour identifier les dangers associés à un dispositif médical, pour estimer et évaluer les risques associés, pour contrôler ces risques, et pour surveiller l'efficacité des contrôles.
- ISO 17025 : Cette norme définit les exigences générales pour la compétence des laboratoires d'essais et d'étalonnage. Elle est applicable à tous les organismes effectuant des essais et/ou des étalonnages, y compris les laboratoires où les essais et/ou les étalonnages font partie de l'inspection et de la certification des produits.

Ces normes, parmi d'autres établies par l'ISO, sont conçues pour aider les organisations à assurer la qualité et la sécurité de leurs produits et services, à améliorer l'efficacité et à augmenter la satisfaction des clients. De nombreuses entreprises et organisations du monde entier suivent les normes de l'ISO pour se conformer aux meilleures pratiques de leur secteur et pour démontrer leur engagement envers la qualité et la sécurité.(44,45)

3.7. Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques

Dans chaque pays, une agence nationale est généralement responsable de la réglementation des médicaments.

L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) est l'organisme de réglementation des médicaments en Algérie. Elle est chargée de la délivrance des autorisations de mise sur le marché (AMM), de la surveillance post-commercialisation des médicaments, et de l'application des réglementations relatives aux médicaments dans le pays.

L'ANPP a plusieurs responsabilités clés :

- Évaluation et approbation des nouveaux médicaments : Avant qu'un médicament ne soit commercialisé en Algérie, il doit être approuvé par l'ANPP. Cette approbation est basée sur une évaluation rigoureuse de l'efficacité, de la sécurité et de la qualité du médicament.
- Surveillance post-commercialisation : Une fois qu'un médicament est sur le marché, l'ANPP continue de le surveiller pour s'assurer qu'il reste sûr et efficace. Cela comprend la gestion des effets indésirables et des rappels de médicaments.
- Application des réglementations : L'ANPP est également chargée de faire respecter les réglementations relatives aux médicaments en Algérie. Cela peut inclure l'inspection des installations de fabrication de médicaments, l'application des bonnes pratiques de fabrication, et la prise de mesures contre les entreprises qui ne respectent pas les réglementations.
- Promotion de l'innovation : En plus de ses responsabilités réglementaires, l'ANPP a également un rôle à jouer dans la promotion de l'innovation dans l'industrie pharmaceutique algérienne. Cela peut inclure le soutien à la recherche et au développement de nouveaux médicaments.

En somme, l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques joue un rôle crucial dans la garantie de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments disponibles en Algérie.(46,47)

Chapitre II :

**Qualité en industrie
pharmaceutique**

Chapitre II : Qualité en industrie pharmaceutique

1. Définition de la qualité

La qualité est un domaine très large qui touche tous les autres domaines, le terme « qualité est terme complexe et flexible et il n'est pas possible d'en donner une et une seule définition.

Le dictionnaire Larousse a défini la qualité comme étant :

« Aspect, manière d'être de quelque chose, ensemble des modalités sous lesquelles quelque chose se présente. »

« Ensemble des caractères, des propriétés qui font que quelque chose correspond bien ou mal à sa nature, à ce qu'on en attend. »

« Ce qui rend quelque chose supérieur à la moyenne. »

« Chacun des aspects positifs de quelque chose qui font qu'il correspond au mieux à ce qu'on en attend. » (48–50)

Selon la norme ISO 9000 version 2008 la qualité est « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un produit, d'un système, d'un processus à satisfaire les exigences des clients et autre parties intéressées »(51)

Selon la ligne directrice ICH Q9 « Le degré auquel un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus satisfait aux exigences. »(52)

2. Histoire et l'évolution de la qualité

Le concept de la qualité est ancien depuis la présence humaine, C'était l'ère de l'artisanat au cours de laquelle la qualité des produits reposait sur le savoir de faire de l'artisan, sa conscience professionnelle et son amour pour le travail bien fait. Ces différents aspects conduisaient à un temps de fabrication long, ce qui n'était, en soi, pas un problème puisque les clients de l'époque étaient peu nombreux, connus de l'artisan et fidèles. (53–55)

2.1. Ere du tri : (des années 40 aux années 60)

A cette époque, les entreprises voulaient surtout accroître leur capacité de production pour répondre à la demande du marché.

La disponibilité du produit surpassait la performance attendue, les consommateurs ne revendiquaient pas et l'entreprise réalisait une marge de profit confortable pour assurer son développement, c'est une période de croissance économique.

Néanmoins, la guerre a joué un rôle accélérateur dans le développement de la qualité.

Des procédures appelées « military standard » formalisent une méthode qui se diffusera lentement dans le reste de l'industrie.

Ces procédures sont basées sur l'AQL : Average quality limit, traduit en français par le NQA : Niveau de Qualité Acceptable qui représente le pourcentage d'éléments défectueux.

Grâce à ces travaux certaines entreprises ont introduit des méthodes plus performantes pour contrôler leurs produits.(56)

2.2. Ere du contrôle : (Des années 60 aux années 80)

Cette période était caractérisée par la recherche de la maîtrise de la qualité, la croissance des capacités de production devenait supérieure à celle de la demande des marchés intérieurs.

Une réelle concurrence s'instaurait alors entre les entreprises pour réduire les coûts de production, car accroître la production sans maîtrise des coûts, devenait suicidaire.

De plus les consommateurs devenaient plus exigeants au niveau de la performance du produit, des délais, des prix...etc.

Les conditions conjoncturelles de cette période devenaient favorables au développement des approches qualité.(53,56,57)

2.3. Ere de l'amélioration : (Des années 80 à Aujourd'hui)

Durant Cette période la connaissance ne se joue plus sur des marchés intérieurs acquis. Les marchés se mondialisent.

De plus, des alliances se créent pour réduire les coûts de recherche, de développement, de production et de distribution.

L'objectif est d'accroître la performance globale de l'entreprise pour faire face à la concurrence.

D'autre part, les mouvements de consommation coordonnent leurs forces et réclament non seulement des produits techniquement performants, mais encore des produits sécuritaires accompagnés de plusieurs services.

Ils sont fidèles à une marque tant qu'elle représente une valeur.

En effet, les deux concepts : « assurance de la qualité » et « qualité totale » deviennent deux approches importantes pour la construction et le déploiement de la fonction qualité dans l'entreprise :

- L'assurance de la qualité

Consiste à établir des mesures et des règles dans un système qualité qui englobe la majorité des activités d'une entreprise.

Il s'agit de prévenir et de détecter les problèmes de « non-qualité » et de démontrer l'efficacité des mesures prises afin d'inspirer confiance au client au sujet de ses exigences.

- La qualité totale

Elle étend sa préoccupation au fonctionnement global de l'entreprise, en s'intéressant au management, mettant l'homme au centre vital de la démarche.(53,55,58)

La figure 2 représente l'évolution de la qualité.

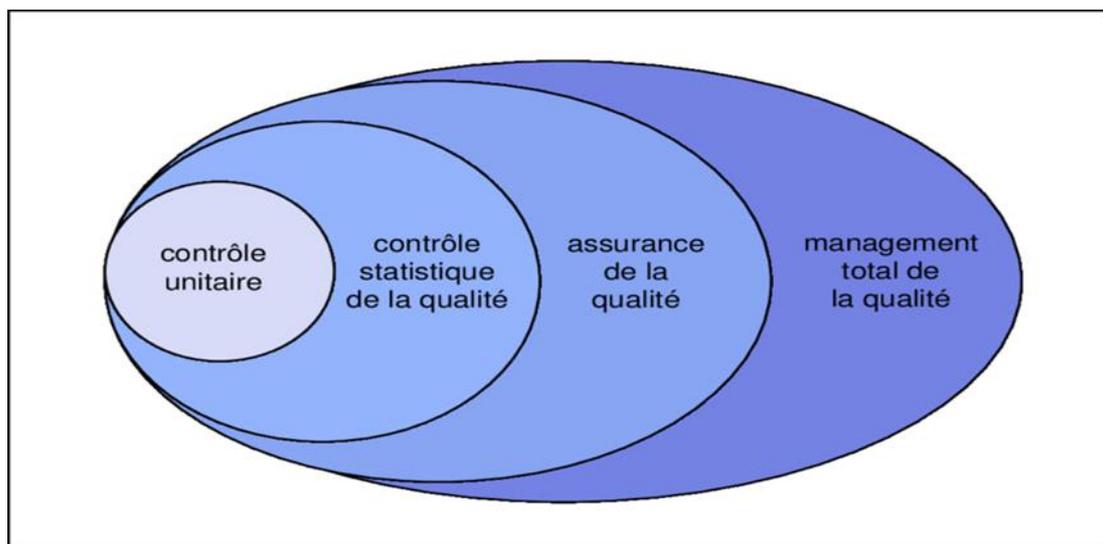


Figure 2:Evolution de la qualité(59)

3. Système management qualité

3.1. Définition

Selon (ICH Q10, basé sur ISO 9000 : 2005) Système qualité pharmaceutique (SQP) est définie comme : « Système de gestion pour diriger et contrôler une entreprise pharmaceutique en matière de qualité. »

Les principes de management de la qualité sont les suivants

- Orientation client
- Leadership
- Implication du personnel
- Approche processus
- Amélioration
- Prise de décision fondée sur des preuves
- Management des relations avec les parties intéressées.(60)

3.2. Assurance qualité

L'assurance qualité dans une entreprise pharmaceutique 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.(60)

3.3. 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. (60)

3.4. Audit qualité

L'Audit Qualité est défini comme « Un examen systématique et indépendant déterminer si les activités de qualité et les résultats connexes sont conformes aux dispositions prévues et si ces dispositions sont mises en œuvre sont efficaces et aptes à atteindre les objectifs(60)

3.4.1. Audit interne :

C'est un examen effectué par le personnel de l'entreprise pour le compte de celle-ci pour des raisons qui diffèrent d'une entreprise à une autre, et selon l'objet sur lequel porte cet audit.

3.4.2. Audit externe :

Il est réalisé par une tierce personne indépendante de l'entreprise. Le but de cet audit est de s'assurer de la conformité du système par rapport aux exigences applicables et de vérifier l'efficacité de son fonctionnement.(60)

4. Qualité par la Conception (QbD)

La Qualité par la Conception (QbD) est une approche stratégique pour le développement et la production de produits pharmaceutiques visant à garantir la pureté et l'efficacité du produit final. Elle nécessite une compréhension approfondie des processus techniques, des variables qui les influencent et des limites de performance pour atteindre les objectifs de qualité. La QbD comprend plusieurs éléments clés, tels que le profil cible de qualité du produit (QTPP), les aspects de qualité essentiels (CQA), l'évaluation des risques, l'espace de conception et la stratégie de contrôle. Elle implique également la gestion du cycle de vie du produit et l'amélioration continue. Cette approche offre plusieurs avantages, y compris l'amélioration de l'efficacité du développement et de la production, et la flexibilité réglementaire.(61,62)

5. Outils de la qualité

Un outil qualité représente un ensemble de méthodes et de moyens d'analyse d'une situation, de diagnostic, de contrôle ou de résolution de problème.

L'utilisation des outils qualité permet d'assurer la bonne réalisation du Système de Management de la Qualité (SMQ) et ainsi d'assurer une amélioration constante. (63)

Parmi les principaux outils :

5.1. Diagramme de Pareto

Le diagramme de Pareto est également désigné par ces expressions :

Méthode ABC ; Méthode 80/20 ; Distribution de Pareto ; Loi de Pareto

La loi de Pareto ou règle des 80/20 s'appuie sur la théorie des probabilités et sur l'observation suivante : 80% des résultats dépendent de 20% des actions. Comme c'est clarifié au figure 3. Cette loi invite donc les managers à déterminer les agissements ayant les impacts les plus importants. Il s'agit, en effet, d'un outil de gestion des priorités favorisant une prise de décision fondée sur l'observation et le pragmatisme.

Pour permettre une meilleure visualisation des actions prioritaires à mener pour résoudre des problèmes essentiels, un diagramme de Pareto est utilisé. Ce diagramme a fait ses preuves, notamment pour mener une politique du changement. En effet, il expose une situation et donne des clés pour agir efficacement. (83)

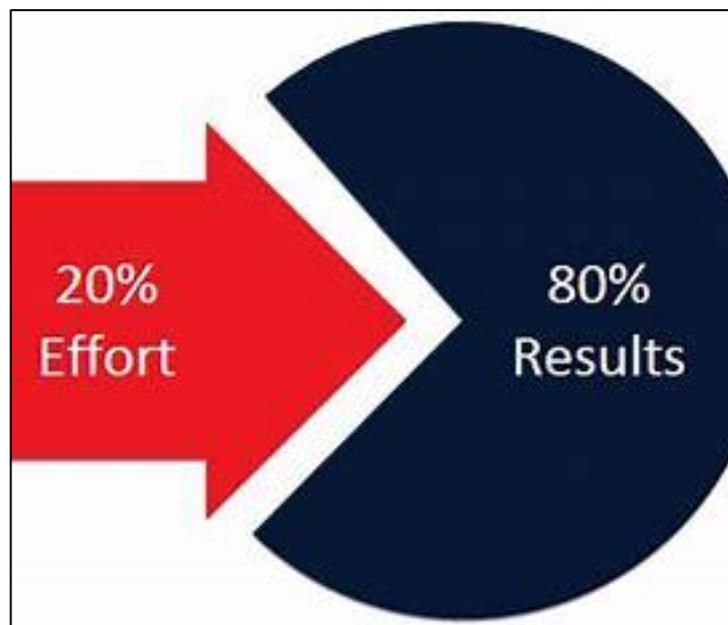


Figure 3: Diagramme de Pareto

5.2. Roue de Deming

La roue de Deming est une transposition graphique de la méthode de management PDCA (Plan, Do, Check, Act) (voire figure 4). Cette roue a été présentée par le statisticien Deming aux industriels japonais dans les années 50. Les 4 phases de la roue de Deming sont :

Plan c'est-à-dire la phase préparatoire pour identifier le problème à résoudre avec recherche des causes et des solutions à l'aide d'un cahier des charges et d'un planning.

Do c'est-à-dire la phase d'exécution débutant souvent par une phase de test.

Check c'est-à-dire la phase de vérification à l'aide notamment d'indicateurs de performance.

Act c'est-à-dire la phase de correction.

Et comme il s'agit d'une boucle, le cycle recommence tant que l'objectif ultime n'est pas atteint. (83)

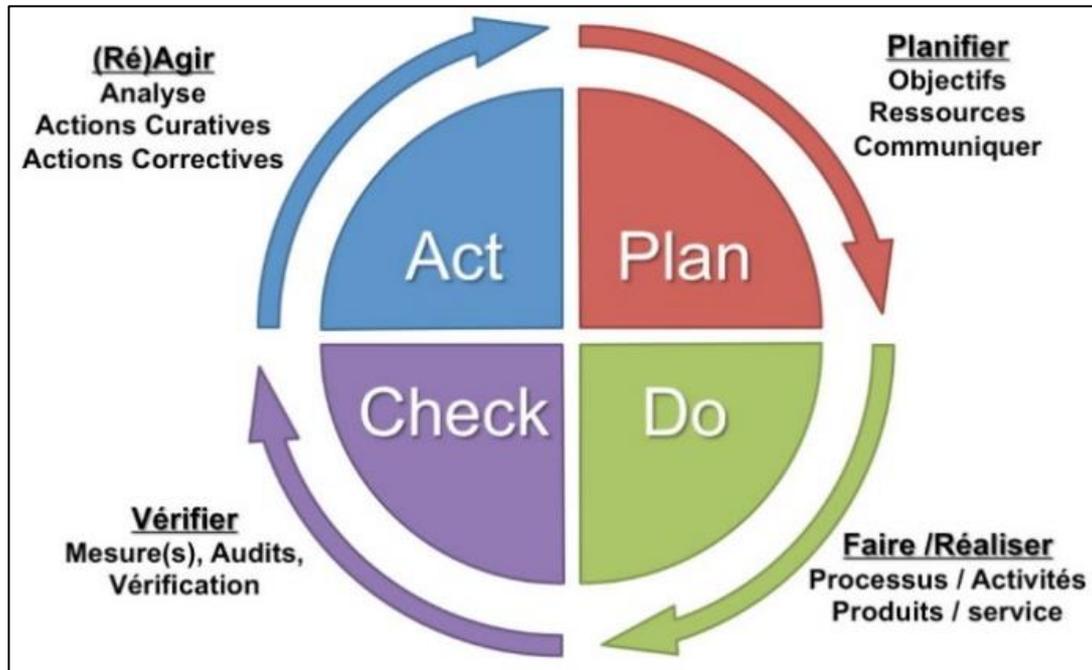


Figure 4 : Le PDCA ou roue de deming

5.3. Diagramme de Gantt

Le diagramme de Gantt est un outil de planification, une aide pour mener à bien un projet y compris une petite action.

Le diagramme de Gantt est constitué de barres horizontales permettant de visualiser les différentes étapes de la réalisation d'un projet, la longueur des barres étant proportionnelle au temps alloué à une étape. Un simple coup d'œil sur le diagramme offre ainsi la possibilité de connaître les tâches à réaliser et la durée globale du projet, la date de début et la date de fin d'une étape, chevaucher ou non des étapes et de se rendre ainsi compte de la dépendance des tâches.

Pour les projets d'ampleur, des jalons matérialisés par des points sont ajoutés, afin de contrôler l'avancement et de visualiser les étapes clés. (83)

5.4. 5 S

La méthode 5 S est une technique de management d'inspiration japonaise s'inscrivant dans une démarche qualité. D'abord mise en œuvre dans les ateliers des usines Toyota, la méthode 5S convient à tous les types d'entreprise et comprend les étapes suivantes :

Seiri pour faire du tri et classer les outils selon leur fréquence d'utilisation,

Seiton pour ranger, afin d'optimiser son espace de travail,

Seiso pour les réparations et le nettoyage,

Seiketsu pour organiser un espace afin que tous les collaborateurs s'y retrouvent,

Shitsuke pour persévérer afin d'inscrire les 4 autres étapes dans la durée.

La méthode 5S évite ainsi les pertes de documents, les accidents et rend le cadre de travail plus agréable tout en optimisant le temps de travail, pour une meilleure productivité. (83)

5.5. Méthode des 5 pourquoi

La méthode des 5 pourquoi ou « 5 Why » est un outil qualité destiné à déterminer les causes profondes d'un dysfonctionnement. Or déterminer ces causes racines est le préalable de la résolution définitive du problème.

En utilisant cette méthode, le manager ne s'arrête pas à la première cause identifiée. Et en limitant le questionnement à 5 (même si ce nombre n'est pas une donnée absolue), il évite de se perdre dans les détails. L'enchaînement des questions se fait de la façon suivante :

L'identification précise de la situation. Que se passe-t-il ? ex Le CA baisse ?

L'identification du problème. Pourquoi cela arrive-t-il ? ex Pourquoi le CA baisse ? Nos produits sont moins bons.

Transformer la cause du problème en nouveau problème, tout en restant factuel ? Pourquoi nos produits sont moins bons ? Nous avons changé de fournisseur et les matières sont de moins bonne qualité.

Ex : Pourquoi avons-nous choisi ce fournisseur ? Il était moins cher.

Ex : Pourquoi ne pas changer pour un fournisseur avec un meilleur rapport qualité-prix ? (83)

5.6. Six Sigma

Six Sigma est une marque déposée par la firme américaine Motorola, qui a été la première à mettre en œuvre cette méthode qualité dans les années 80. D'abord utilisée dans le processus industriel, la méthode Six Sigma est applicable dans tous les domaines où la qualité est mesurable (service, commerce, administration et même économies d'énergie).

Le terme Sigma fait référence à l'écart statistiquement acceptable soit 3,4 défauts pour 1 millions d'unités produites. La méthode donne des outils pour mesurer les écarts puis les corriger rapidement afin de se rapprocher le plus possible du 0 défaut. La rentabilité de l'entreprise s'en trouve ainsi améliorée du fait du nombre réduit de retour client et d'une plus grande satisfaction de la clientèle. L'entreprise évite, en effet, de payer le prix de la COPQ (Cost Of Poor Quality) ou prix de la mauvaise qualité. (83)

5.7. Diagramme de Kano

Le diagramme de Kano a pour objectif de mesurer le degré de satisfaction des clients en tenant compte du fait que la satisfaction et l'insatisfaction ne sont pas des valeurs symétriques. En effet, une caractéristique d'un service ou d'un produit peut entraîner de la satisfaction chez un client sans pour autant que son absence entraîne un mécontentement.

En partant de ce postulat, 3 positionnements principaux se font sur la courbe de Kano :

Les attentes de base à satisfaire impérativement pour rester sur le marché, les attentes proportionnelles, car les attentes augmentent avec le niveau de performance du produit, les attentes attractives, pour aller au-delà de la demande du client. Les entreprises souhaitant se démarquer des concurrents par l'innovation se situent sur ce terrain.

Pour réaliser cette courbe, un questionnaire de Kano est à faire passer, afin d'évaluer successivement le degré de satisfaction si la fonction est présente ou si elle est absente. (83)

5.8. Méthode 8D

La méthode 8D est aussi appelée 8 Do ou encore 8 disciplines. Il s'agit d'un processus qualité, d'un processus d'amélioration continue visant à réagir dès l'apparition d'un problème et d'en éliminer les causes racines. Pour y arriver, 8 étapes sont nécessaires :

- La préparation du processus 8D. Il s'agit de mettre en place un groupe de réflexion compétent avec désignation d'un animateur et d'un rapporteur.
- La description du problème en posant les questions appropriées (méthode QQQQCP, Quoi ? Qui ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ?).
- Trouver des actions immédiates et prévoir un plan d'action.
- Identifier les causes profondes et prévoir des actions correctives complémentaires aux actions immédiates.
- Mettre en place les actions correctives.
- Vérifier la validité des actions correctives à l'aide de tests et de contrôles. Et si le résultat n'est pas satisfaisant, réunir à nouveau l'équipe pour mettre en place de nouvelles actions.
- Eviter une réapparition du problème en définissant des actions préventives.
- Faire un point avec l'équipe, afin de la féliciter pour le travail effectué et identifier les connaissances acquises ainsi que les difficultés rencontrées par chaque membre. (83)

5.9. Poka Yoké

Venue du Japon, la méthode Poka Yoké se traduit par « anti-erreur ». Il s'agit en effet d'éviter que l'erreur ne se produise plutôt que d'investir dans un contrôle qualité toujours plus poussé. Plusieurs astuces permettent d'y parvenir :

- Le Poka Yoké détrompeur rendant impossible l'exécution d'une manipulation fautive (impossibilité d'emboîter des connecteurs électroniques non compatibles, par exemple).
- Le Poka-Yoké de conception. Le processus est lui-même pensé pour éviter l'erreur. Ainsi, l'argent n'est délivré par le distributeur automatique d'une banque que lorsque la carte est retirée rendant ainsi impossible l'oubli du moyen de paiement.
- Le Poka Yoké s'appuyant sur la technologie, comme un détecteur de présence empêchant le verrouillage d'une porte. (83)

5.10. QQQQCCP

Le QQQQCCP est aussi nommé « méthode du questionnement ». Le principe est de rassembler un maximum d'informations afin de résoudre un problème ou de mettre en place un processus

ou encore d'animer un brainstorming. Cette méthode consiste à se poser les questions essentielles suivantes :

Quoi, pour une description détaillée de la problématique,

Qui, pour savoir qui est concerné,

Où, pour connaître le lieu exact (un atelier concerné ou juste une machine, par exemple)

Quand, depuis quand et à quelle fréquence,

Comment, pour cerner les circonstances,

Combien, pour connaître les pertes et/ou les ressources à mobiliser,

Pourquoi, pour déterminer les causes et la finalité. (83)

5.11. Cercle de qualité

Un cercle de qualité est un outil de gestion participative. Il s'agit de réunir régulièrement un petit groupe d'employés (3 à 10 personnes) pour discuter des problématiques à résoudre pour aller vers une plus grande qualité. Ce cercle se distingue du groupe de travail, dont l'objectif est de résoudre un problème particulier. Mais, dans les deux cas, le principe est le même : faire confiance à l'intelligence collective afin de trouver la meilleure solution. (83)

5.12. Kaizen

Le système Kaizen vise à améliorer la productivité d'une entreprise sans déployer de grands moyens, en apportant quotidiennement de petits changements. Il s'agit donc d'une méthode d'amélioration en continu. Elle se fonde sur la coopération, le bon sens des collaborateurs, l'empirisme et le pragmatisme.

Les collaborateurs réfléchissent ensemble aux suggestions d'amélioration dans une démarche sur le terrain (Gemba Kaizen). Tous les événements, comme la visite chez un client, sont des opportunités d'amélioration à saisir. Grâce à cette politique des petits pas, la productivité est améliorée et les collaborateurs se sentent valorisés car ils sont écoutés. Par ailleurs, plus de valeur est produite avec les mêmes ressources. (83)

5.13. Méthode Kanban

La méthode Kanban est une méthode agile ayant pour objectif de s'adapter en continu aux besoins du client. Les coûts et les délais sont réduits. En parallèle, les risques de surproduction sont écartés.

La visualisation des tâches à accomplir et leur priorisation se fait à l'aide d'un tableau dit tableau Kanban. Le tableau de gestion d'un projet contient en principe 3 colonnes, « à faire », « en cours » et « réalisé ». La tâche est éventuellement décomposée en micro-tâches. Chaque micro-tâches est inscrite sur une étiquette se déplaçant entre chaque colonne, au gré de l'avancement du projet. (83)

5.14. Méthode Lean

La méthode Lean (dégraissé) recherche la performance par l'amélioration continue et l'élimination des gaspillages (les mudas). 7 mudas sont identifiés : les étapes inutiles, les stocks, le transport, l'attente, la surproduction, les retouches/corrections et enfin les mouvements inutiles.

Pour éliminer ces gaspillages, le lean management fait confiance aux individus et s'appuie sur 5 piliers :

L'identification de la valeur, la solution pour laquelle un client est prêt à payer.

La cartographie des flux de travail afin d'identifier les tâches n'apportant aucune valeur.

La création d'un flux de travail stable pour permettre aux équipes de travailler rapidement avec un minimum d'effort.

La visualisation du flux de travail, afin d'éliminer les obstacles.

L'amélioration continue en impliquant chaque salarié car celui qui accomplit la tâche est souvent le plus à même de l'améliorer. (83)

CHAPITRE III :
GESTION DE RISQUE
EN INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE

CHAPITRE III : GESTION DE RISQUE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1. Généralités sur le risque

1.1. Définition de risque

Selon Larousse le risque est la possibilité, probabilité d'un fait, d'un événement considéré comme un mal ou un dommage.(64)

La définition du risque dans la norme ISO 31000 est la suivante : effet de l'incertitude sur des objectifs. Un effet est un écart par rapport à un attendu. Il peut être positif, négatif ou les deux à la fois, et traiter, créer ou entraîner des opportunités et des menaces. Les objectifs peuvent avoir différents aspects, être de catégories différentes, et peuvent concerner différents niveaux. Un risque est généralement exprimé en termes de sources de risque, événements potentiels avec leurs conséquences et leur vraisemblance.

Le risque est caractérisé par la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un événement redouté et de la gravité de ses conséquences.(65)

Donc le Risque = Fréquence x Gravité

Un risque sera donc d'autant plus important que la probabilité de survenue du danger (fréquence) et/ou sa gravité sont élevées

1.2. Danger

Le danger est défini comme étant la source potentielle de dommage. (86)

1.3. Dommage

Le dommage est une conséquence défavorable pour la santé liée à un problème qualité ou de non-disponibilité du PA de médicament. (86)

La relation entre danger ,risque et dommage est clarifie dand la figure5.

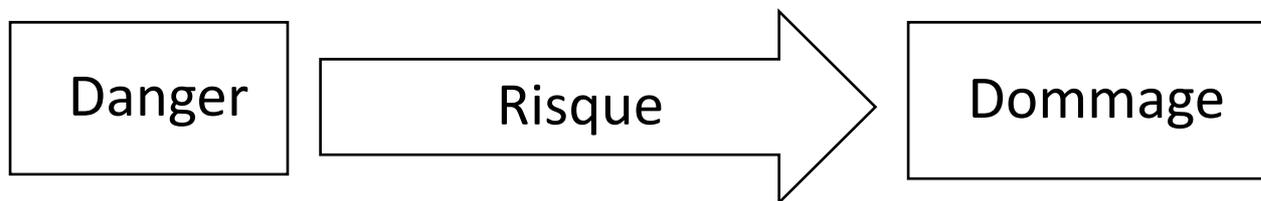


Figure 5: relation entre danger, risque et dommage(66)

1.4. Différents types de risques

Les domaines de risque impliqués sont techniques, mais aussi :

- Commercial, marketing
- Personnel
- Satisfaction des actionnaires
- Concurrents
- Environnement
- Délais de livraison
- Etc.(67)

1.5. Définition de gestion des risques

Le concept de gestion des risques de qualité (QRM) dans la production pharmaceutique est fondamental. La ligne directrice ICH Q9 souligne l'importance de la gestion des risques liés à la qualité des produits. Le guide qu'elle fournit précise qu'il est essentiel de maintenir la qualité du produit tout au long de son cycle de vie, afin que les attributs importants pour la qualité du médicament restent cohérents avec ceux utilisés lors des essais cliniques. Dans le contexte de la Q9, la gestion des risques liés à la qualité est un processus systématique d'évaluation, de contrôle, de communication et d'examen des risques liés à la qualité du produit pharmaceutique tout au long de son cycle de vie.(52)

La QRM est une méthode organisée pour évaluer, contrôler, communiquer et examiner les risques liés à la qualité de la production de médicaments. Elle permet de soutenir les décisions de gestion de la qualité en se basant sur des faits et elle répond aux exigences réglementaires dans le processus de validation pour garantir que les processus de fabrication pharmaceutique répondent aux normes de qualité les plus élevées.

La gestion des risques liés à la qualité nécessite une série d'étapes séquentielles et scientifiquement conçues. Ces étapes comprennent.

1. Identifier le problème ou le risque potentiel.
2. Rassembler des données sur les risques et leur impact et gravité sur le client.
3. Établir qui sont les décideurs, comment ils utilisent les informations et comment ils bénéficient des résultats de l'évaluation.
4. Établir un calendrier et des livrables, ainsi qu'un niveau approprié de prise de décision pour le processus de gestion des risques.(68,69)

2. Réglementations de gestion des risques qualité

Depuis quelques années, la gestion du risque de qualité (ou QRM) est devenue une exigence réglementaire obligatoire pour les organisations de soins de santé, qu'elles soient actives dans les secteurs des dispositifs médicaux ou des produits pharmaceutiques.

2.1. ICH Q9

La Q9 est publiée par l'ICH puis implémentée par les différentes autorités réglementaires : FDA, EMA, Japon, etc. L'orientation, qui s'adresse à l'industrie et aux organismes de réglementation, offre une approche systématique de la gestion des risques de qualité. Il présente des principes et des exemples d'outils de gestion des risques de qualité qui peuvent être appliqués à tous les aspects de la qualité pharmaceutique. Ces aspects comprennent le développement, la fabrication, la distribution, l'inspection et les processus de présentation et d'examen tout au long du cycle de vie des substances pharmaceutiques, des produits pharmaceutiques, des produits biologiques et biotechnologiques. Les lignes directrices visent à aider l'industrie et les organismes de réglementation à prendre des décisions plus efficaces et

cohérentes fondées sur le risque. Contrairement aux autres directives de la FDA, la Q9 a été préparé sous les auspices de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH). Ce groupe offre une tribune pour les initiatives d'harmonisation fondées sur les commentaires des représentants de la réglementation, de l'industrie et des consommateurs. Son objectif est d'harmoniser les exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques aux États-Unis, dans l'Union européenne et au Japon.

La fabrication pharmaceutique comporte un certain degré de risque. Le Q9 met l'accent sur l'importance de gérer les risques liés à la qualité des produits. « Il est important de comprendre que la qualité du produit doit être maintenue tout au long du cycle de vie du produit, de sorte que les attributs qui sont importants pour la qualité du produit pharmaceutique demeurent conformes à ceux utilisés dans les études cliniques. » En vertu du Q9, la gestion des risques liés à la qualité est un processus systématique d'évaluation, de contrôle, de communication et d'examen des risques pour la qualité du produit pharmaceutique tout au long du cycle de vie du produit.

Le personnel de l'industrie et de la réglementation (examineurs et inspecteurs) peut mettre en œuvre le Q9 en évaluant et en gérant les risques à l'aide d'outils de gestion des risques reconnus ou de procédures internes. Les lignes directrices suggèrent certains outils de gestion des risques.(70)

2.2. Bonnes Pratiques de Fabrication de UE et FDA

Aux États-Unis, dans l'Union européenne et ailleurs, les exigences réglementaires régissant la fabrication des médicaments ont changé au cours des dernières années pour tenir compte de l'augmentation des dispositions fondées sur le risque. Ce changement met de plus en plus l'accent sur la pensée axée sur le risque chez les organismes de réglementation.

Dans l'UE, non seulement la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) Q9 a-t-elle été officiellement intégrée dans les Lignes directrices Eudralex de la Commission européenne — voir la Partie III d'Eudralex Vol. 4 sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF), il a également mené à des efforts ciblés pour mettre à jour diverses autres parties de ces lignes directrices sur les BPF avec de nouvelles dispositions fondées sur le risque. En 2008, par exemple, le chapitre 1 des lignes directrices de l'UE a été révisé pour obliger officiellement les

fabricants à appliquer les principes de gestion des risques liés à la qualité (QRM) conformément à l'ICH Q9. Des changements semblables ont été apportés en juillet 2010 relativement aux BPF pour les substances actives. D'autres parties des BPF de l'UE ont fait l'objet de révisions, comme le chapitre 3 sur les locaux et l'équipement. Ainsi, les concepts qui sous-tendent la QRM font désormais partie intégrante des BPF de l'UE, et les travaux à cet égard se poursuivent par l'intermédiaire du groupe de travail des inspecteurs de l'Agence européenne des médicaments.(71)

La ligne directrice de validation des processus de la Food and Drug Administration (FDA) de 2011 est également importante, car elle encourage l'utilisation de concepts de développement pharmaceutique modernes, de QRM et de systèmes de qualité à toutes les étapes du cycle de vie du produit. Bien que la Q9 de l'ICH reflète également cette façon de penser, déclarant par exemple que la QRM peut être utilisée pour déterminer les mesures appropriées avant la mise en œuvre d'un changement, par exemple, des tests supplémentaires, (re)qualification, (re)validation, ou la communication avec les organismes de réglementation, Il fournit peu de conseils sur les outils (le cas échéant) qui pourraient être les plus utiles pour y parvenir, ou sur la façon dont l'utilisation de tout outil de GRQ se rapporte le mieux à cette activité et à d'autres.(72)

3. Démarche de gestion des risques

Le processus de gestion des risques qualité comprend quatre étapes principales, qui sont l'évaluation des risques, la maîtrise des risques, la communication des risques et la revue des risques. Il s'agit d'un processus systématique visant à évaluer, contrôler, communiquer et surveiller les risques qualité d'un produit tout au long de son cycle de vie. Les décisions peuvent être prises à tout moment du processus, et les activités sont généralement prises en charge par des équipes pluridisciplinaires comprenant des experts dans les domaines pertinents. La gestion du risque qualité devrait inclure des processus systématiques pour coordonner et améliorer le processus décisionnel fondé sur les connaissances scientifiques en lien avec le risque. Les étapes pour initier et planifier un processus de gestion du risque qualité peuvent inclure la définition du problème, la collecte d'informations, l'identification d'un responsable et l'allocation des ressources nécessaires, ainsi que la spécification de l'échéancier et des livrables.(52,68)

. Un modèle de gestion du risque qualité est schématisé dans la (figure 6). D'autres modèles peuvent être utilisés. L'accent mis sur chaque étape du diagramme peut varier d'un cas à l'autre, mais un processus robuste prendra en compte tous les éléments selon un niveau de détail adapté au risque considéré.

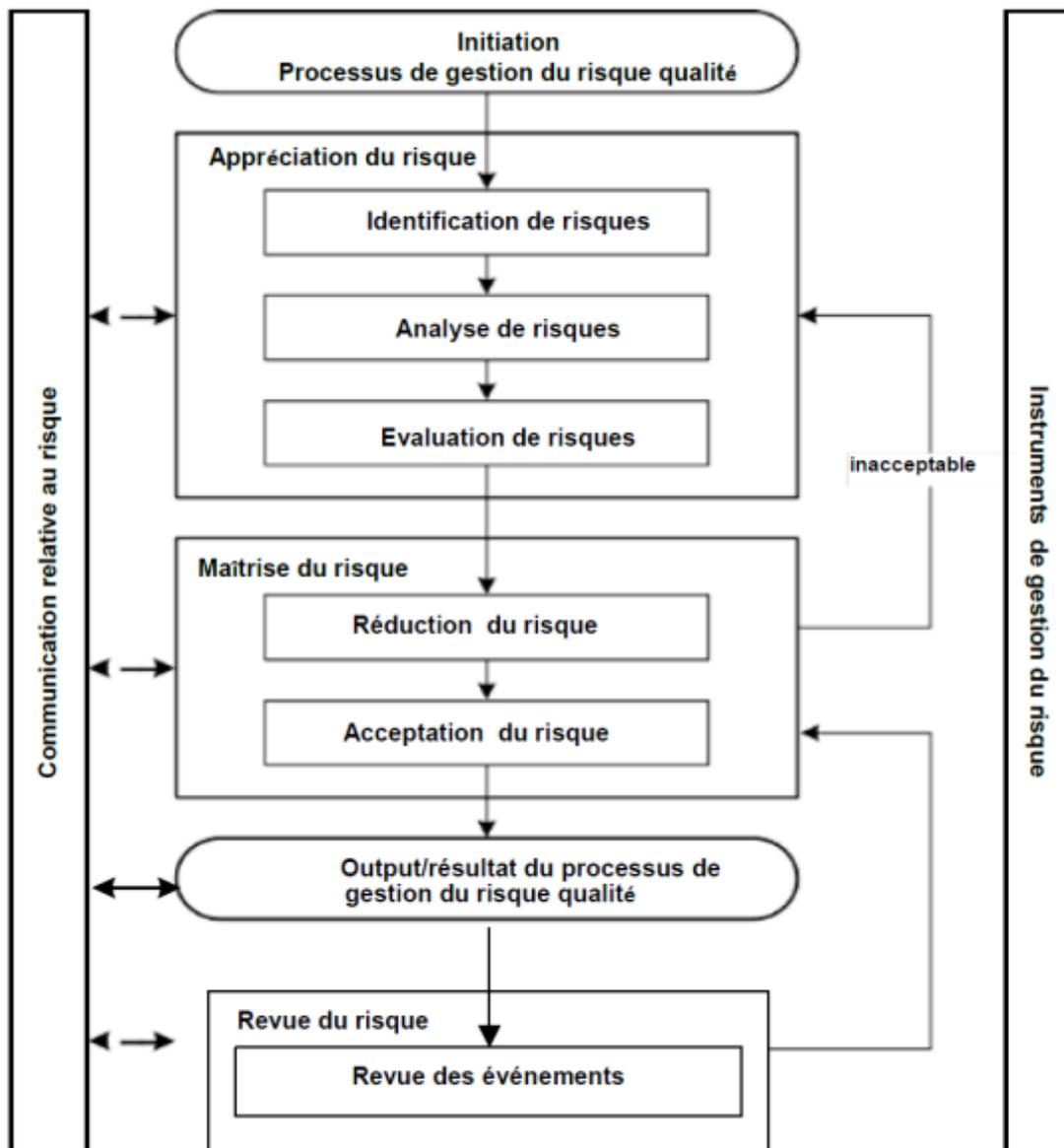


Figure 6: Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique(52)

Les étapes de décision ne sont pas indiquées dans le diagramme précédent car les décisions peuvent intervenir à tout moment du procédé. Il peut s'agir de décisions de revenir à l'étape précédente et de collecter des informations complémentaires, d'ajuster les modèles utilisés ou même de clore le procédé de gestion du risque sur base des informations supportant une telle décision. ((52),89)

Remarque : la mention « inacceptable » dans le diagramme ne fait pas seulement référence à des exigences législatives ou réglementaires, mais aussi à la nécessité de revenir sur l'étape d'évaluation du risque.

3.1. Appréciation du risque

La méthode d'appréciation du risque implique d'abord l'identification des dangers, puis l'analyse et l'évaluation des risques associés. C'est particulièrement important dans le cadre de l'évaluation de la qualité, où il est crucial de décrire précisément le problème ou la question liée au risque. Pour cela, il est souvent utile de se poser trois questions fondamentales : quels problèmes pourraient survenir, quelle est la probabilité que cela se produise et quelles en sont les conséquences ? L'évaluation des risques est la première étape du processus de gestion des risques qualité, qui comprend également l'identification et l'analyse des risques. Cette évaluation repose sur des données historiques et des méthodes analytiques, et doit être menée par une équipe d'experts qualifiés provenant de différentes disciplines. Les outils d'évaluation des risques doivent être sélectionnés avec soin et le risque identifié doit être comparé à des critères prédéterminés pour une évaluation complète. (67,89)

3.1.1. Identification du risque

La détection du risque implique l'utilisation méthodique d'informations pour identifier les dangers associés à la question du risque ou à la description du problème. Les informations utilisées peuvent inclure des données historiques, une analyse théorique, des opinions d'experts et les préoccupations des parties prenantes. La détection du risque potentiel se concentre sur les problèmes qui pourraient survenir, y compris l'identification des conséquences possibles. Cette étape est cruciale pour la gestion du risque qualité. (67,89)

3.1.2. Analyse du risque

L'analyse des risques est le processus d'évaluation des risques associés aux dangers identifiés. Elle est qualitative ou quantitative et consiste à établir un lien entre la probabilité de survenue d'un dommage et sa gravité. Avec certains outils de gestion des risques, la capacité à détecter les dommages (déteçtabilité) est également prise en compte dans l'estimation des risques. L'évaluation des risques liés à la qualité permet d'évaluer quantitativement la relation entre le système et la sécurité des patients, et de développer une stratégie d'amélioration continue de la

qualité en identifiant les forces et les faiblesses du processus de fabrication et en sélectionnant les améliorations les plus appropriées. (67,89)

3.1.3. Evaluation du risque

L'évaluation des risques compare le risque identifié et analysé à des critères de risque donnés. Les évaluations tiennent compte de l'importance des données recueillies pour chacune des trois questions. La fiabilité des données est importante lors de l'évaluation des risques, car elle détermine la qualité des résultats. L'incertitude est due à la connaissance incomplète d'un processus et à sa variabilité prévisible ou imprévisible. Le risque peut être exprimé soit de manière quantitative, avec une probabilité numérique, soit de manière qualitative, avec des adjectifs tels que "élevé", "moyen" ou "faible".(67,89)

3.2. Maîtrise du risque

Le but de la maîtrise/contrôle du risque est de réduire les risques à un niveau acceptable. Pour déterminer le niveau optimal, les personnes en charge de la décision peuvent utiliser des processus différents, tels qu'une analyse coût-bénéfice. La décision de réduire ou d'accepter les risques doit être proportionnelle à l'importance du risque. Les questions suivantes peuvent aider à cet égard : le risque dépasse-t-il un niveau acceptable ? Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer les risques ? Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ? La maîtrise des risques identifiés génère-t-elle de nouveaux risques ? (67,89)

3.2.1. Réduction du risque :

La réduction des risques implique des processus visant à réduire ou à éviter les risques liés à la qualité lorsqu'ils dépassent un seuil spécifié (acceptable). Il peut s'agir de mesures visant à réduire la gravité et la probabilité des dommages. Les processus visant à améliorer la détectabilité des dangers et des risques de qualité peuvent également être utilisés dans le cadre d'une stratégie de contrôle/gestion des risques. La mise en œuvre de mesures de réduction des risques peut introduire de nouveaux risques dans le système ou augmenter l'importance des risques existants. Par conséquent, il peut être judicieux de revoir l'évaluation des risques afin d'identifier et d'évaluer toute modification éventuelle des risques après la mise en œuvre d'un processus de réduction des risques. (67,89)

3.2.2. A

3.2.3. cceptation du risque :

L'acceptation des risques est une décision prise pour accepter un risque. Il peut s'agir d'une décision formelle d'accepter un risque résiduel ou d'une décision passive lorsque les risques résiduels ne sont pas spécifiés. Même avec les meilleures pratiques de gestion des risques de qualité, certains types de dommages peuvent ne pas être complètement éliminés. Dans de telles circonstances, on peut accepter qu'une stratégie appropriée de gestion des risques de qualité a été appliquée et que le risque de qualité a été réduit à un niveau déterminé (acceptable). Ce niveau acceptable (déterminé) dépend de nombreux paramètres et doit être décidé cas par cas. (67,89)

3.3. Communication du risque

La communication du risque est le partage d'informations sur le risque et la gestion du risque entre les décideurs et les autres parties prenantes. Cet échange d'informations peut avoir lieu à n'importe quel moment du processus de gestion des risques (se référer à la figure 6 : flèches en pointillés). Le résultat du processus de gestion des risques doit être communiqué et documenté de manière appropriée (voir figure 6 : flèches pleines). La communication peut inclure des échanges entre les parties concernées, telles que les autorités et l'industrie, l'industrie et le patient, au sein d'une organisation, d'une industrie ou d'une autorité, etc. Les informations partagées peuvent être liées à l'existence, la nature, la forme, la probabilité, la gravité, l'acceptabilité, le contrôle, le traitement, la détectabilité ou d'autres aspects du risque de qualité. Il n'est pas nécessaire de communiquer toutes les acceptations de risques. La communication sur les décisions de gestion des risques de qualité entre l'industrie et les autorités peut se faire par les canaux existants spécifiés dans les réglementations et les lignes directrices.

La communication entre les employés peut être formelle ou informelle, selon la façon dont elle a été contrôlée. (67,89)

3.4. Revue du risque

La gestion du risque fait partie intégrante du processus de gestion de la qualité. Un mécanisme de revue et de suivi des événements doit être mis en œuvre afin d'évaluer et de surveiller les risques de qualité. Les résultats doivent être régulièrement révisés pour tenir compte des nouvelles connaissances et de l'expérience. L'examen des risques doit être effectué fréquemment en fonction du niveau de risque.

L'analyste de système surveille la performance du système pour s'assurer que les résultats souhaités sont atteints et apporte les ajustements nécessaires à tous les éléments du système lorsque des informations sont reçues des clients ou des parties prenantes. (67,89)

4. Outils d'aide à la gestion des risques

Les méthodes de gestion des risques de qualité et les outils statistiques de soutien peuvent être utilisés en combinaison (par exemple, dans l'évaluation probabiliste des risques). L'utilisation combinée offre une flexibilité qui peut faciliter l'application des principes de gestion des risques de qualité. Ces techniques peuvent être complémentaires et il peut être nécessaire d'en utiliser plus d'une. Le principe de base est d'analyser étape par étape la chaîne d'événements. Le degré de rigueur et de formalisme de la gestion des risques de qualité devrait refléter les connaissances disponibles et être proportionnel à la complexité et/ou à la criticité de la question évaluée.(73)

4.1. Méthodes de base de gestion des risques

Voici quelques techniques simples couramment utilisées pour structurer la gestion des risques en organisant les données et en facilitant la prise de décisions. (95)

4.1.1. Organigrammes/ diagrammes de processus :

L'une des techniques les plus couramment utilisées pour gérer les risques est l'utilisation d'organigrammes ou de diagrammes de processus. Un organigramme est une image qui décrit les étapes d'un processus dans un ordre séquentiel comme c'est illustré dans la figure 7. Il est utile lorsque on cherche à comprendre comment un processus est réellement exécuté. En parcourant le processus et en comparant la façon dont les choses sont réellement faites (le processus réel) à la façon dont elles devraient être faites (le processus théorique requis par les

instructions de travail applicables), il est possible d'acquérir une meilleure compréhension du processus. (95)

Les organigrammes sont des diagrammes simples qui décrivent un processus de manière à ce qu'il puisse être facilement communiqué à d'autres personnes. L'utilisation d'organigrammes permet non seulement de mieux comprendre les risques associés à un processus, mais aussi de les gérer plus efficacement. Cela permet de réduire les risques d'erreurs et de s'assurer que le processus est exécuté de la manière la plus efficace et la plus sûre possible. (95)

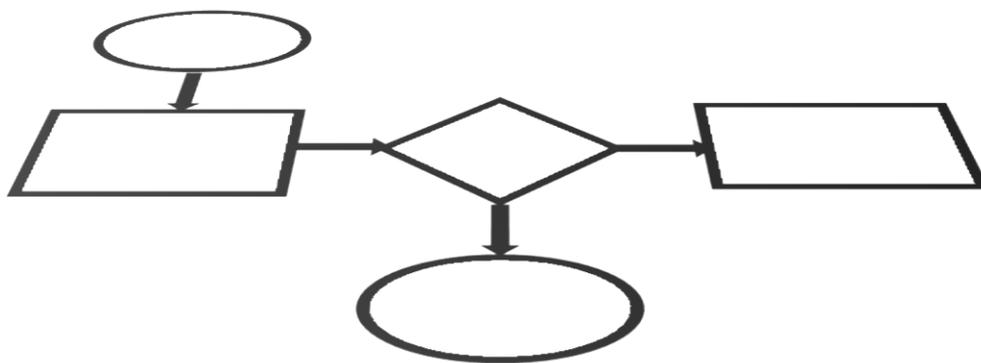


Figure 7 Organigrammes basique /FLOW CHART

4.1.2. Brainstorming, :

Également connu sous le nom de remue-méninges, est souvent mal compris et utilisé de façon très générique pour désigner tout type de discussion de groupe. En réalité, le remue-méninge implique une série de techniques destinées à stimuler l'imagination des membres du groupe afin d'identifier les modes de défaillance potentiels, les dangers, les risques, les critères de décision et les options de traitement. Une animation efficace est essentielle pour orienter la discussion dans la bonne direction, encourager la libre circulation des idées et répondre aux questions soulevées au cours de la discussion. Avant de se lancer dans une séance de remue-méninges, il est important de commencer par organiser et noter dans l'ordre les décisions prises au cours du processus, puis de les schématiser sous forme d'organigramme en utilisant les symboles appropriés pour le début et la fin du processus, les actions à entreprendre et les décisions à prendre. Enfin, remettre en question le diagramme logique pour s'assurer qu'il représente bien le processus et qu'il représente la façon la plus efficace d'effectuer le travail. Cet outil devrait être la première étape de toute évaluation méthodologique des risques. (95)

4.1.3. Listes de contrôle/checklists :

Les listes de contrôle sont également utiles pour identifier les dangers et les risques, ainsi que pour évaluer l'efficacité des contrôles. Elles peuvent être utilisées à n'importe quel stade du cycle de vie d'un produit, d'un processus ou d'un système, et sont particulièrement efficaces pour vérifier que tous les aspects ont été couverts après qu'une technique plus imaginative a permis d'identifier les problèmes. Les listes de contrôle peuvent être un excellent moyen de s'assurer que les processus de gestion des risques sont efficaces, car elles fournissent une approche simple et structurée pour identifier et évaluer les risques potentiels. Elles peuvent être utilisées pour évaluer l'adéquation des contrôles existants, pour déterminer quels contrôles supplémentaires sont nécessaires et pour surveiller la mise en œuvre et l'efficacité de tout nouveau contrôle. En outre, les listes de contrôle peuvent être utilisées pour s'assurer que toutes les parties prenantes sont conscientes de leurs rôles et responsabilités respectifs dans le processus de gestion des risques. Enfin, les listes de contrôle peuvent être utilisées pour documenter le processus de gestion des risques et fournir des preuves de conformité. (95)

4.2. Analyse des modes de défaillances et de leurs effets et leurs criticité AMDEC

L'AMDEC est un outil essentiel utilisé par de nombreuses organisations dans divers secteurs tels que la fabrication, l'automobile, l'aérospatiale et les soins de santé pour améliorer la fiabilité et la sécurité. Cette approche systématique aide les organisations à identifier les problèmes potentiels avant qu'ils ne se produisent, ce qui permet de prendre des mesures préventives. En s'attaquant aux problèmes de manière proactive, les organisations peuvent réduire le risque de défaillance du produit ou du processus et augmenter la fiabilité et la sécurité.

Grâce à l'AMDEC, les organisations peuvent obtenir des informations précieuses sur les défaillances potentielles et leurs impacts sur le système ou le processus. Cette méthode de résolution des problèmes est basée sur une approche systématique qui permet d'identifier, d'analyser et d'évaluer les défaillances potentielles et leurs effets sur un système ou un processus. Elle est conçue pour aider les organisations à créer des plans d'action et à hiérarchiser les mesures correctives afin de prévenir de futures défaillances.

Le processus AMDEC commence par l'examen du système ou du processus afin d'identifier les modes de défaillance potentiels et leurs effets. Les modes de défaillance identifiés sont

ensuite classés en fonction de leur gravité et de leur probabilité d'occurrence. Enfin, le risque associé à chaque mode de défaillance est évalué et des mesures correctives sont prises pour atténuer ou éliminer le risque. Le processus d'AMDEC est décrit dans la figure 8.

Le principal résultat de l'AMDEC est une liste de modes de défaillance potentiels - les mécanismes de défaillance et les effets pour chaque composant ou étape d'un système ou d'un processus (qui peut inclure des informations sur la probabilité de défaillance). Des informations sont également fournies sur les causes de la défaillance et les conséquences pour le système dans son ensemble, ainsi que sur la détection du mode de défaillance. Le tableau 1 présente un exemple de tableau d'AMDEC.

En utilisant l'AMDEC, les organisations peuvent s'assurer que leurs produits et processus sont fiables et sûrs, ce qui réduit le risque de défaillances coûteuses et améliore la satisfaction des clients. Cette approche est également utile pour garantir la conformité aux réglementations gouvernementales et aux normes industrielles. En fin de compte, l'AMDEC aide les organisations à créer une culture de la qualité et de la sécurité, ce qui les rend plus compétitives sur le marché.(74)

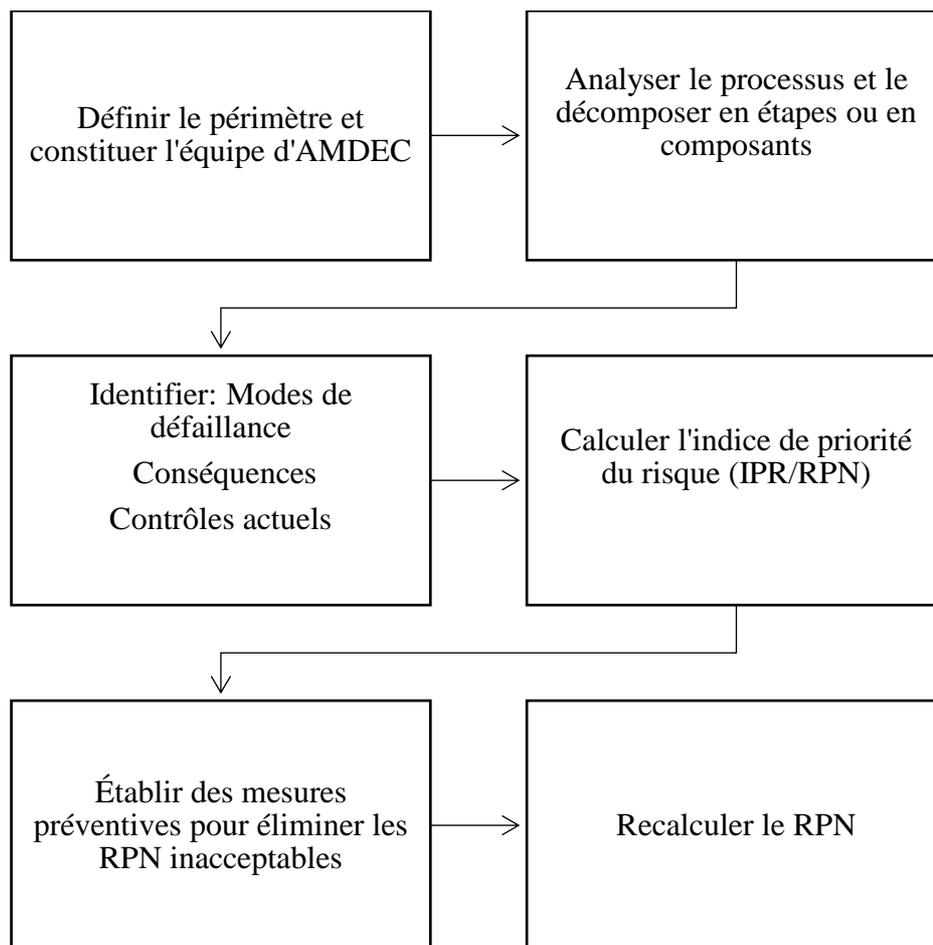


Figure 8:Processus AMDEC

Tableau 1:Exemple de tableau AMDEC

| Étape du processus | Mise en œuvre | | | | | Mise en œuvre | | | | | | | | | |
|--------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------|---------------|---------------|---------------------|------------------|----------------------|----------------|----------|---------------|-----------|---------------------|------------------|
| | Mode de la défaillance potentielle | Causes de la défaillance potentielle | Effets de la défaillance potentielle | Sévérité | DéTECTABILITÉ | Fréquence | Criticité du risque | Niveau du risque | Actions recommandées | Responsabilité | Sévérité | DéTECTABILITÉ | Fréquence | Criticité du risque | Niveau du risque |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

Calcul criticité (Intensité) du risque : la criticité dépend de trois paramètres : le calcul du numéro de priorisation des risques (RPN) pour chaque défaillance potentielle selon la formule suivante

Risque (R) = G x F

RPN (criticité) = G x F x D

La fréquence F d'apparition de la défaillance (l'occurrence) « probabilité de la défaillance » ;

La gravité G ou sévérité des conséquences de la défaillance « l'impact » ;

La détectabilité D, qui correspond à la probabilité de ne pas détecter la défaillance.

4.3. L'arbre des causes/ADC

L'analyse d'un arbre de défaillance (ADC) est un type d'analyse qui utilise la logique booléenne (ET/OU) pour relier une série d'événements de bas niveau (facteurs de causalité) à leurs causes sous-jacentes. L'arbre des causes fournit une méthode pour décomposer la chaîne des défaillances. Un ajout essentiel consiste à identifier les combinaisons ou les interactions d'événements qui provoquent d'autres défaillances (voir l'exemple de la figure 9). Il existe deux types d'interactions :

- (a) Plusieurs éléments doivent tomber en panne ensemble pour provoquer la panne d'un autre élément ("combinaison ET") ;
- (b) Un seul événement possibles doit se produire pour provoquer la panne d'un autre élément ("combinaison OU").

Les symboles ET et OU sont appelés des portes. Ces portes empêchent l'événement de défaillance situé au-dessus d'elles de se produire si leurs conditions spécifiques ne sont pas remplies. Lorsque plusieurs facteurs doivent se produire simultanément (relation ET), nous pouvons empêcher la défaillance simplement en contrôlant l'un d'entre eux (le plus facile ou le moins coûteux).

L'ADC est une approche déductive et descendante de l'analyse des défaillances qui se concentre sur l'analyse des causes potentielles d'un événement indésirable ou d'une défaillance. Elle s'oppose à l'AMDEC, une approche inductive et ascendante qui examine les effets de la défaillance d'un seul composant ou d'une seule fonction sur l'équipement ou le système. En termes de systèmes CAPA, l'ADC peut être considéré comme un outil d'investigation réactif (la défaillance s'est déjà produite). Il est utilisé pour identifier et analyser les facteurs qui

peuvent conduire à un événement indésirable spécifique (connu sous le nom d'"événement de haut niveau").

L'arbre des causes (ADC) est un outil utile pour analyser un problème afin d'en identifier la cause première. Elle est utilisée pour enquêter sur les plaintes ou les écarts afin de comprendre leur cause première et de s'assurer que les améliorations proposées permettront de résoudre entièrement le problème et ne créeront pas d'autres problèmes. L'ADC peut être utilisée pour remonter à la cause initiale de la défaillance et évaluer la façon dont de multiples facteurs influencent un problème. (95)

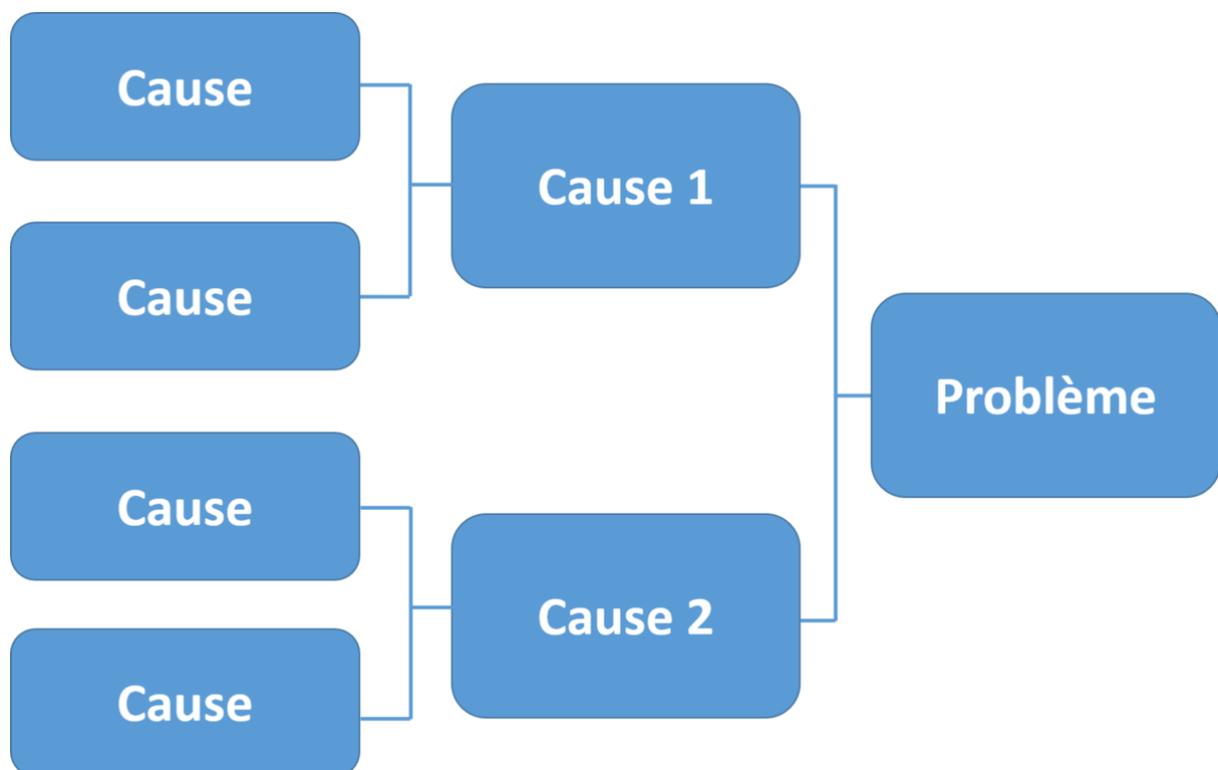


Figure 9: Exemple Arbre des Causes

4.4. Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)

L'HACCP (Analyse des risques et maîtrise des points critiques) est un outil systématique, proactif et préventif qui garantit la qualité, la fiabilité et la sécurité des produits. Cette approche structurée utilise des principes techniques et scientifiques pour analyser, évaluer, prévenir et maîtriser les risques et les conséquences négatives des dangers liés à la conception, au développement, à la production et à l'utilisation des produits alimentaires. Bien que traditionnellement considérée comme un système de gestion de la sécurité alimentaire, les

mêmes principes sont également appliqués dans d'autres secteurs tels que l'automobile, l'aviation, les produits chimiques et les produits médicaux.

Les risques pour la sécurité sont courants dans la fabrication d'ingrédients pharmaceutiques actifs, nécessitant des précautions particulières et des mesures de contrôle. Les procédures, y compris les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication), constituent la base de l'HACCP en traitant des conditions opérationnelles. L'HACCP est une méthode systématique d'identification, d'évaluation et de contrôle des risques pour la sécurité, en évaluant et maîtrisant les risques liés aux agents biologiques, chimiques ou physiques qui sont susceptibles de causer des maladies ou des blessures s'ils ne sont pas maîtrisés.

Le système HACCP est le plus utile lorsque la compréhension du produit et du processus est suffisamment complète pour permettre l'identification des points de contrôle critiques. Le résultat de l'HACCP est une information sur la gestion des risques qui facilite la surveillance des points critiques, non seulement dans le processus de fabrication, mais aussi dans l'ensemble de l'entreprise.

L'objectif principal du système HACCP est de prévenir les dangers connus et de réduire le risque qui se produisent à tout moment du processus grâce à l'application de sept principes fondamentaux qui sont décrites dans la figure 10. (95)

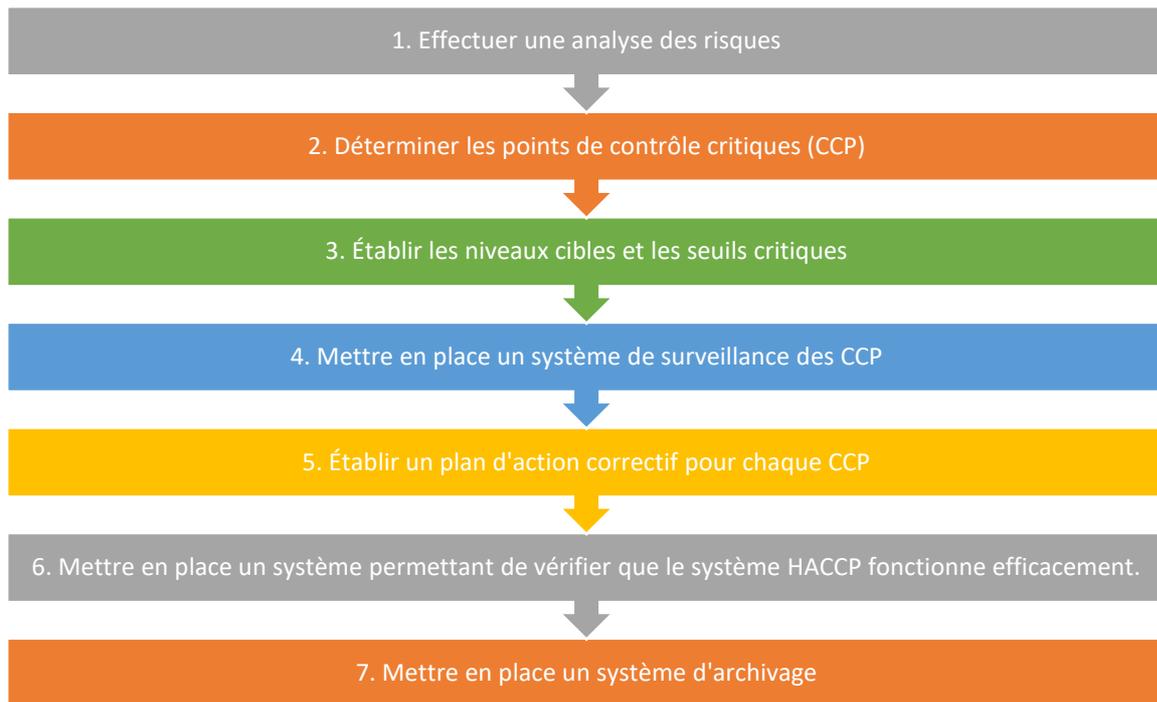


Figure 10:principe d'HACCP

4.5. Analyse des dangers et de l'exploitabilité (HAZOP)

L'HAZOP (Analyse des dangers et de l'exploitabilité) est une technique systématique et structurée utilisée pour identifier les risques pour les personnes, l'équipement, l'environnement et/ou les objectifs de l'organisation. Initialement développée pour l'analyse des systèmes de traitement chimique, elle est désormais utilisée dans d'autres types de systèmes, y compris les dispositifs médicaux et les processus utilisés dans la fabrication, l'entretien ou la maintenance des produits médicaux.

L'HAZOP est similaire à l'AMDE, mais se concentre sur les écarts par rapport à l'intention de conception ou d'exploitation. Le résultat de l'analyse HAZOP est une liste d'opérations critiques pour la gestion des risques, ce qui facilite la surveillance régulière des points critiques du processus de fabrication.

Il existe plusieurs types d'analyse HAZOP, notamment HAZOP de processus, HAZOP humain, HAZOP de procédure et HAZOP logiciel. Cette technique repose sur l'utilisation d'un ensemble de "mots-guides" qui constituent une liste systématique d'écarts par rapport à la conception ou aux intentions opérationnelles.

L'HAZOP est utilisée pour identifier les risques potentiels d'un système et les problèmes d'opérabilité susceptibles de conduire à des produits non conformes. Elle est réalisée par une équipe pluridisciplinaire au cours d'une série de réunions où les mots-guides sont appliqués à tous les paramètres du processus afin d'identifier les écarts inattendus et crédibles par rapport à la norme.

En résumé, l'HAZOP est une technique importante pour identifier les risques potentiels dans différents systèmes et processus, ce qui permet à une organisation de prendre des mesures pour minimiser ces risques et garantir la qualité et la sécurité de ses produits. (95)

4.6. Analyse des causes et des effets

L'analyse des causes et des effets : est une approche structurée qui permet de déterminer les causes potentielles d'un événement ou d'un problème indésirable. Elle organise les facteurs contributifs potentiels en catégories plus larges afin que toutes les hypothèses possibles puissent être envisagées. Cependant, elle ne met pas le doigt sur les causes réelles, car celles-ci ne peuvent être déterminées qu'à l'aide de preuves réelles et de tests empiriques des hypothèses. Les informations sont organisées soit dans un diagramme de causes et d'effets (également connu sous le nom de diagramme d'Ishikawa ou diagramme en arêtes de poisson), soit parfois dans un diagramme en arbre. Les diagrammes de causes et d'effets sont utilisés pour analyser et trouver la cause sous-jacente d'un certain effet ou problème. Les diagrammes de causes et d'effets sont considérés comme l'un des sept outils de base de la gestion de la qualité. Le diagramme des causes et des effets se concentre sur les causes plutôt que sur les effets.

Une façon simple d'identifier la cause première d'un problème consiste à utiliser un outil de brainstorming structuré, semblable à un diagramme d'affinités, où les causes potentielles sont regroupées en catégories logiques telles que les matériaux, la main d'œuvre, les méthodes, les machines, le milieu, etc. La technique des 5 pourquoi peut être utilisée pour remonter des causes potentielles à la cause première. Une autre façon de procéder consiste à examiner le problème à l'aide des catégories typiques connues sous le nom de 5 M : main d'œuvre, méthodes, machines, matériaux, mesures et milieu. Un diagramme de causes et d'effets typique est illustré à la figure 11. (95)

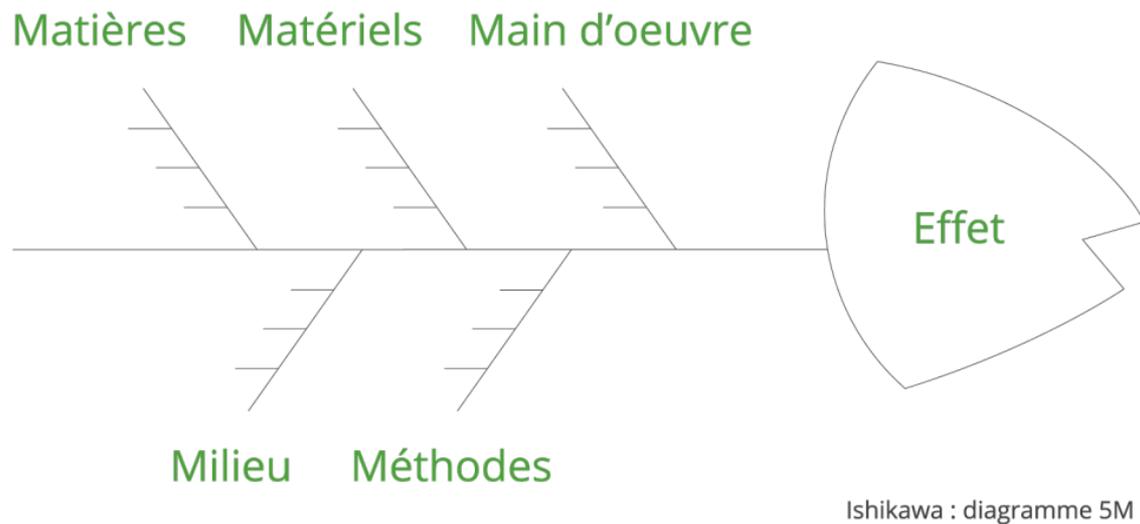


Figure 11 : Exemple de diagramme de 5M

4.7. Technique des cinq pourquoi

La technique est un outil extrêmement utile en science, mis au point par Sakichi Toyoda, l'un des fondateurs de Toyota. Cette technique permet de déterminer la cause profonde d'un problème en demandant "pourquoi" plusieurs fois. Elle est largement utilisée dans l'amélioration continue et la résolution de problèmes. En demandant "pourquoi" cinq fois, on peut généralement découvrir le cœur du problème.

Cette méthode repose sur l'idée que pour résoudre efficacement un problème, il faut en comprendre la cause profonde. En demandant "pourquoi" à plusieurs reprises, on peut progressivement découvrir les raisons sous-jacentes qui se cachent derrière le symptôme visible du problème. Cela permet d'identifier les relations de cause à effet et de mettre le doigt sur les facteurs clés qui contribuent au problème.

Pour appliquer la technique des cinq pourquoi, il est recommandé de constituer une équipe pluridisciplinaire composée de personnes ayant une connaissance approfondie du processus ou du problème étudié. L'équipe doit commencer par définir clairement le problème, puis organiser une séance de brainstorming pour identifier toutes les causes potentielles.

La méthode des 5 pourquoi est un outil puissant pour enquêter sur les causes sous-jacentes d'un problème. Elle nécessite une approche factuelle et une compréhension approfondie de la question étudiée, et permet d'identifier des sources de problèmes inattendues, qu'elles soient

liées aux humains, aux processus ou à la technologie. En éliminant la cause première, des mesures correctives efficaces peuvent être mises en place. Cette méthode favorise également l'amélioration continue et aide à prévenir les récurrences en éliminant les causes fondamentales des problèmes. En résumé, la méthode des 5 pourquoi est un outil efficace pour analyser les causes profondes en dressant la liste des sous-causes et en répétant le processus jusqu'à ce qu'une cause fondamentale corrigible soit trouvée. (95)

4.8. Analyse Préliminaire des Risques (APR)

L'APR est une technique d'analyse simple et inductive qui vise à identifier les dangers et les circonstances et événements à risque susceptibles de causer des dommages dans une activité, une installation ou un système donné. Elle est généralement effectuée au début du développement d'un produit ou d'un processus, lorsque l'on dispose de peu d'informations sur les spécificités de la conception ou les procédures opérationnelles. L'outil consiste à

- 1) Reconnaître les possibilités qu'un événement dangereux se produise,
- 2) Évaluer le niveau potentiel de préjudice ou de risque pour la santé,
- 3) Classer le danger en combinant la gravité et la probabilité d'occurrence, et
- 4) Identifier les mesures correctives possibles. Les résultats peuvent être présentés de différentes manières, par exemple sous forme de tableaux et d'arbres.

Cet outil comprend des fonctions permettant d'identifier les risques potentiels, d'évaluer la gravité possible des blessures ou des atteintes à la santé, de classer le danger en combinant la gravité et la probabilité d'occurrence, et d'identifier les mesures correctives possibles. Les résultats peuvent être présentés de différentes manières, notamment sous forme de tableaux et d'arbres. Il fournit également des informations sur les détails de la conception ou des procédures opérationnelles. En outre, il peut être utilisé pour d'autres études ou pour fournir des données pour la spécification de la conception d'un système. (95)

4.9. Classement et le filtrage des risques

Il s'agit d'une méthode de comparaison et de hiérarchisation (classement) des risques (voir Food and Drug Administration 2004b). Le classement des risques des systèmes complexes implique généralement l'évaluation de divers facteurs qualitatifs et quantitatifs pour chaque risque. Cet outil consiste à décomposer une question de base sur les risques en autant d'éléments

que nécessaire pour saisir les facteurs associés au risque. Ces facteurs sont ensuite combinés en un seul score de risque relatif qui peut être utilisé pour classer les risques. Des "filtres", sous forme de facteurs de pondération ou de seuils pour les scores de risque, peuvent être utilisés pour adapter le classement des risques aux objectifs de gestion ou de politique. Le classement des risques (illustré à la figure 12) et le filtrage (illustré à la figure 13) peuvent être utilisés pour classer par ordre de priorité les sites de production devant faire l'objet d'une inspection ou d'un audit de la part des autorités de réglementation ou de l'industrie.

Les méthodes de classement des risques sont particulièrement utiles dans les situations où le portefeuille de risques et les conséquences sous-jacentes à gérer sont variés et difficiles à comparer à l'aide d'un seul outil.

Pour la direction, il est bénéfique de recourir à la hiérarchisation des risques pour évaluer simultanément les risques qui ont été évalués de manière quantitative et qualitative, le tout dans un contexte organisationnel unifié. (95)

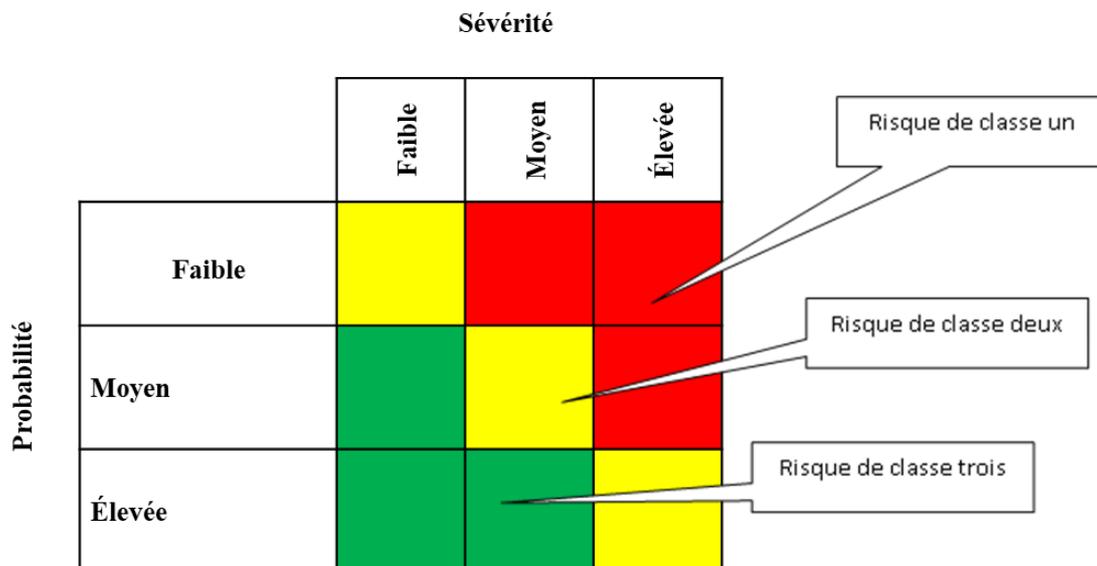


Figure 12: Classement des risques

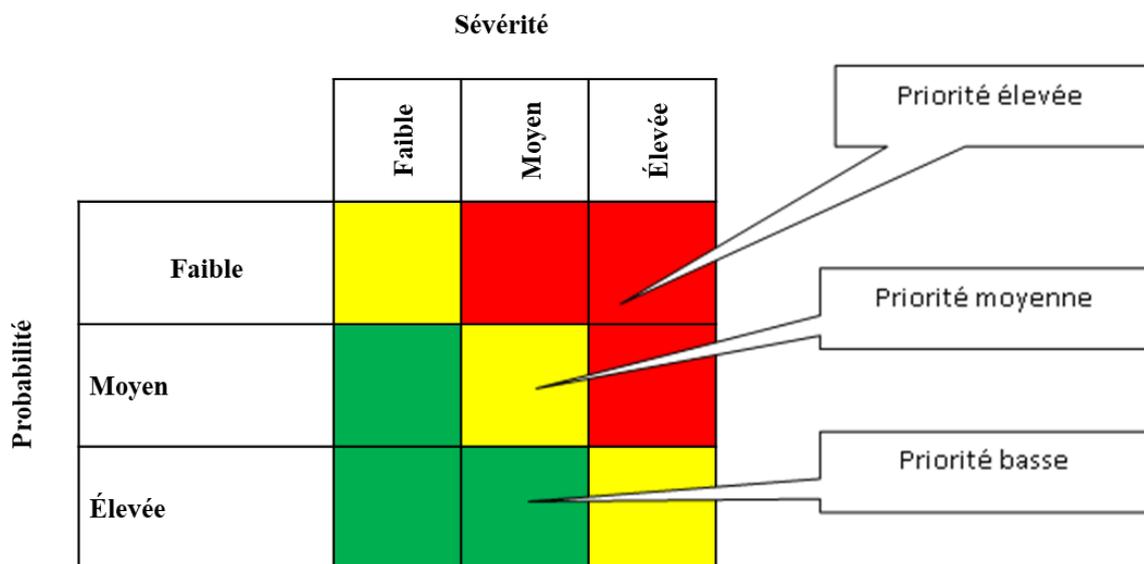


Figure 13: filtrage des risques

4.10. Les outils statistiques

Ils peuvent être utilisés pour soutenir et simplifier la gestion quantitative des risques de qualité. Ils peuvent permettre une évaluation efficace des données, aider à déterminer la signification des ensembles de données et rendre la prise de décision plus fiable. La liste des outils statistiques couramment utilisés dans les industries réglementées par la FDA peut être très longue.

Les principaux outils sont les suivants :

- les cartes de contrôle
- Cartes de contrôle d'acceptation (voir ISO 7966)
- Cartes de contrôle avec moyenne arithmétique et limites d'alerte (voir ISO 7873)
- Graphique de somme cumulative (voir ISO 7871)
- Cartes de contrôle Shewhart (voir ISO 8258)
- Moyenne mobile pondérée
- Plans d'expériences (DOE)

- Histogrammes
- Diagrammes de Pareto
- Analyse de la capacité des processus(95)

5. Sélection et types de techniques d'évaluation des risques

L'évaluation des risques peut être réalisée à différents degrés de profondeur et de détail, en utilisant une ou plusieurs méthodes allant du simple au complexe. La forme d'évaluation et ses résultats doivent être cohérents avec les critères de risque établis lors de l'établissement du contexte. En termes généraux, une technique appropriée doit présenter les caractéristiques suivantes :

- Elle doit être justifiable et proportionnée à la situation considérée.
- Elle doit fournir des résultats sous une forme qui améliore la compréhension de la nature du risque et de la manière dont il peut être traité.
- Elle doit être utilisable de manière traçable, reproductible et vérifiable.

Une fois la décision prise d'effectuer une évaluation des risques et que les objectifs et la portée ont été définis, les techniques doivent être sélectionnées en fonction de facteurs applicables, tels que :

- Les objectifs de l'étude.
- Le type et la gamme des risques analysés.
- L'ampleur potentielle des conséquences. La décision quant à la profondeur à laquelle l'évaluation des risques est menée doit refléter la perception initiale des conséquences (bien que cela puisse être modifié une fois qu'une évaluation préliminaire a été réalisée).
- Le degré d'expertise et de ressources nécessaires. Une méthode simple bien réalisée peut fournir de meilleurs résultats qu'une procédure plus sophistiquée mal réalisée, tant qu'elle répond aux objectifs et à la portée de l'évaluation. L'effort consacré à l'évaluation doit être cohérent avec le niveau de risque potentiel analysé.

- Les exigences réglementaires ou contractuelles.

Divers facteurs influencent la sélection d'une approche d'évaluation des risques, tels que la disponibilité des ressources, la nature et le degré d'incertitude des données et des informations disponibles, ainsi que la complexité de l'application

Le Tableau 2 résume les outils communs de gestion des risques(75)

Tableau 2:Outils communs de gestion des risques

| Outil de gestion des risques | Description/attributs | Applications potentielles |
|--|---|---|
| ➤ Outils de base | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Analyse des diagrammes ➤ Organigrammes ➤ Feuilles de contrôle ➤ Cartographie des processus ➤ Diagrammes de cause/effet | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Techniques simples couramment utilisées pour recueillir et organiser les données, structurer les processus de gestion des risques et faciliter la prise de décision. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Compilation d'observations, de tendances ou d'autres informations empiriques à l'appui d'une série de déviations, de plaintes, de défaillances ou d'autres circonstances moins complexes. |
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Classement et filtrage des risques | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Méthode de comparaison et de classement des risques ➤ Il s'agit généralement d'évaluer plusieurs facteurs quantitatifs et qualitatifs pour chaque risque, de pondérer les facteurs et d'attribuer des notes aux risques. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hiérarchiser les domaines d'activité Ou les sites à auditer/évaluer ➤ Utile pour les situations où les risques et les conséquences sous-jacentes sont Diverses et difficiles à comparer à l'aide d'un seul outil |
| ➤ Outils avancés | | |
| <p style="text-align: center;">Analyse de l'arbre des défaillances (FTA)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Méthode utilisée pour identifier toutes les causes profondes d'une défaillance ou d'un problème supposé. ➤ Utilisé pour évaluer les défaillances d'un système ou d'un sous-système à la fois, mais peut combiner plusieurs causes de défaillance en identifiant les chaînes de causalité. ➤ L'identification des facteurs de causalité repose en grande partie sur la compréhension de l'ensemble du processus. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Enquêter sur les réclamations relatives aux produits ➤ Évaluer les écarts |
| <p style="text-align: center;">Analyse d'opérabilité des risques (HAZOP)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ L'outil part du principe que les événements à risque sont dus à des écarts par rapport aux intentions de conception et d'exploitation. ➤ Utilise une technique systématique pour aider à identifier les écarts potentiels par rapport à l'utilisation normale ou aux intentions de conception | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Accès fabrication aux processus, aux installations et aux équipements de fabrication ➤ Couramment utilisé pour évaluer les risques liés à la sécurité des processus |

| | | |
|---|--|--|
| <p>Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Identifier et mettre en œuvre des contrôles de processus qui empêchent de manière cohérente et efficace les conditions de danger de se produire. ➤ Approche ascendante qui examine comment empêcher les risques de se produire et/ou de se propager. ➤ L'accent est mis sur la force des contrôles préventifs plutôt que sur la capacité de détection. ➤ Suppose une compréhension globale du processus et que les éléments critiques du processus de <p>Processus (CPP) ont été définis avant d'entamer le processus d'évaluation.</p> <p>L'évaluation. L'outil garantit que les CPP seront respectés.</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mieux vaut des applications préventives que réactives ➤ Excellent précurseur ou complément de la validation des processus ➤ Évaluation de l'efficacité des CPP et de la capacité à les exécuter de manière cohérente pour tout processus |
| <p>Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDEC)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Évaluer les défaillances potentielles <p>Les modes de fonctionnement des processus et l'effet probable sur les résultats et/ou la performance du produit</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Une fois les modes de défaillance connus, des mesures de réduction des risques peuvent être appliquées afin d'éliminer, de réduire ou de contrôler les risques potentiels. <p>Echecs</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Évaluer les équipements et les installations ; analyser un processus de fabrication afin d'identifier les étapes à haut risque et/ou les paramètres critiques. |

Chapitre IV :

Contamination

Chapitre IV : Contamination

1. Définitions de la contamination

Selon la FDA, la contamination est toute matière étrangère dans un produit associé à des conditions ou des pratiques répréhensibles dans la production, l'entreposage ou la distribution. Cela comprend les matières répréhensibles produites par les insectes, les rongeurs et les oiseaux, les matières décomposées et les matières diverses comme le sable, le sol, le verre, la rouille ou d'autres substances étrangères. La contamination pendant le traitement désigne la falsification d'un produit pendant le traitement avec des agents pathogènes, des produits chimiques, des allergènes ou des corps étrangers, ce qui rend le produit fini dangereux pour la traite. Tous les aliments contaminés doivent être rejetés ou, si possible, traités ou transformés pour éliminer la contamination.(76)

Selon le BPF 2022 la contamination est :

“Introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport. (77)

2. Contamination croisée

La contamination croisée est la contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit.” (99)

3. Définition des différents types de contaminations

Il y a différents types de contamination. Selon la FDA, les trois types de contamination sont biologiques, physiques et chimiques.

3.1. Contamination physique

La contamination physique désigne la présence de matières étrangères dans un produit qui n'est pas censé être là. Cela comprend des objets comme des fragments de verre ou de métal, des

cheveux, de la saleté ou d'autres matériaux qui peuvent causer des dommages s'ils sont ingérés.
(100)

3.2. Contamination chimique

La contamination chimique désigne la présence de produits chimiques nocifs dans les produits. Cela peut se produire lorsque des produits chimiques sont ajoutés intentionnellement ou non pendant la production, le traitement, l'entreposage ou la distribution.(78)

3.3. Contamination biologique

La contamination biologique désigne la présence de bactéries, de virus, de parasites ou d'autres micro-organismes nuisibles dans les aliments. Cela peut se produire lorsque les aliments ne sont pas cuits ou entreposés correctement ou lorsqu'ils entrent en contact avec des surfaces contaminées. (100)

4. Triangle de la contamination

4.1. Sources de la contamination

Les sources potentielles de contamination dans l'industrie pharmaceutique sont :

4.1.1. Personnel

Les personnes qui effectuent ou supervisent les processus de fabrication et de conditionnement pharmaceutiques peuvent être une source importante de contamination.

4.1.2. Établissement de fabrication

L'établissement ou le bâtiment peut également être une source importante de contamination. La conception, la ventilation et la gestion des déchets risquent de poser des problèmes de contamination .

4.1.3. Matériaux

La qualité, la manipulation et le contrôle des matières premières peuvent également causer une contamination pharmaceutique.

4.1.4. Processus de fabrication

Il y a de fortes chances de contamination tout au long du processus de fabrication.(79)

Toutes les sources de contamination et de contrôle sont interrelié, comme c'est clarifié dans la figure numéro 14 :

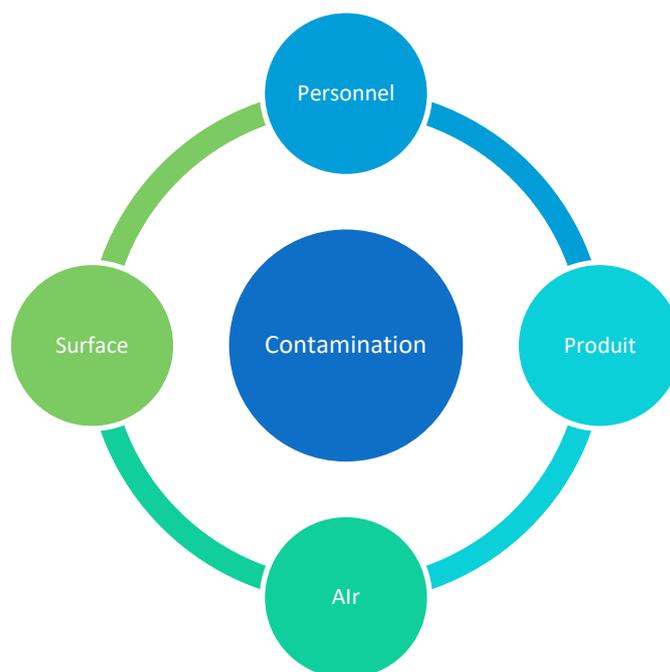


Figure 14 : Interrelation entre les sources de contamination

4.2. Vecteurs de la contamination

Les vecteurs sont des supports ou des moyens pouvant transporter la contamination d'un produit à un autre. Il peut s'agir du personnel, des matières, des fluides...(80,81)

4.3. Récepteurs de la contamination

Sont principalement constitués par les éléments et les différentes présentations pharmaceutiques en cours de production, Il s'agit des matières premières et les articles de conditionnement primaire et les produits intermédiaires semi-finis et aussi des produits fini ou produit vrac.(82)

5. Régulation de contamination croisée en industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique et les organismes de réglementation ont reconnu l'importance de contrôler la contamination croisée. Les premières approches, telles que décrites dans les directives US FDA et EU BPF, étaient axées sur les installations séparées ou autonomes pour certains types d'actifs. Par exemple, les directives sur les BPF de l'UE ont déclaré que des substances hautement sensibilisants (p. ex., pénicillines) ou des préparations biologiques (p. ex., à partir de micro-organismes vivants) devraient être préparés dans des installations spécialisées. Il a également été déclaré que la production de certains autres produits pharmaceutiques et non médicaux ne devrait pas être produite dans les mêmes installations, mais n'a pas précisé ce que l'on entendait par "certains", laissant beaucoup de place à l'interprétation.(83) (84)

En 2001, les directives du Q7 de l'ICH ont souligné l'importance d'utiliser des méthodes de nettoyage et des techniques analytiques validées pour confirmer qu'un nettoyage adéquat a été effectué. ICH Q7 a indiqué que des approches d'évaluation des risques devraient être utilisées pour le niveau de nettoyage requis pour les matières actifs et autres matières dangereuses. Le recours à des approches axées sur la santé a été considéré comme supérieur aux méthodes utilisées par l'industrie à l'époque pour évaluer le caractère adéquat du nettoyage, comme "visiblement propre", 10 ppm d'analyse de détection, ou une fraction de la DL50 ou de la dose thérapeutique. L'approche de l'EJA axée sur la santé est préférable car elle tient compte de l'ensemble des données pharmacologiques et toxicologiques chimique en question.(85)

En 2005, la ligne directrice ICH Q9 a renforcé les principes de la gestion des risques de qualité et l'utilisation d'une méthode d'évaluation des risques pour développer l'acceptation des limites. Ces limites, y compris les EJA, pourraient ensuite être utilisées pour le nettoyage et la validation nécessaires dans une installation multiproduits et utilisées dans l'évaluation globale de la production. Les installations nécessaires sont déterminées à la suite de l'ICH Q9. Le guide ISPE Risk-MaPP de 2010 et le guide de l'EMA sur les installations partagées de 2014 ont fourni plus de détails sur le processus d'établissement des EJA et des considérations pour différents ensembles de données et scénarios qui peuvent être trouvés pour lesquels ils pourraient être appliqués.(68)

6. Prévention de la contamination

Une stratégie de contrôle de la contamination devrait être mis en œuvre dans l'ensemble de l'installation afin d'évaluer la prévention efficace de la contamination croisée. Les moyens les plus efficaces pour prévenir la contamination croisée sont décrits ci-dessous.

Installations conçues et exploitées de façon appropriée - Il faut éviter la contamination croisée de tous les produits. (77,86)

6.1. Conception et fonctionnement des installations de fabrication

Les installations de production devraient être de taille appropriée (espace suffisant pour l'équipement et les matériaux de production afin de prévenir les erreurs et la contamination), construction et l'emplacement. L'installation doit avoir les surfaces, afin de réduire l'accumulation de poussière et devrait permettre un nettoyage et un entretien faciles. Les SAS devraient prévenir la contamination dès les différents domaines. L'ouverture de plus d'une porte à la fois devrait être empêchée avec un système de verrouillage appropriée. Le flux de matériaux et le personnel dans des installations devrait être bien défini et conçus de manière à prévenir les erreurs ou contamination

6.2. Équipement

L'équipement de fabrication doit être conçu de manière à être facilement et complètement nettoyé. Il doit y avoir une procédure standard écrite pour le nettoyage de chaque équipement. Le processus de nettoyage doit être validé. Si le matériel est difficile à nettoyer, il devrait être envisagé de dédier l'équipement à la fabrication d'une formulation unique de produit. Il est important que tous les équipements et matériaux utilisés ainsi que les installations aient des étiquettes de propreté. Pour chaque procédure de nettoyage, des dossiers doivent être tenus et des vérifications doivent être effectuées entre les lots. Le cas échéant, des systèmes fermés doivent être utilisés dans la production afin d'éviter la production de poussières et l'exposition directe du produit à l'environnement environnant, selon les Lignes directrices de la Commission de bonne pratique de fabrication

6.3. Validation du nettoyage

Elle est une preuve documentée que la procédure de nettoyage permet d'enlever la reproduction et le nettoyage du produit ou des détergents précédemment utilisés pour nettoyer l'équipement. Les bonnes procédures de nettoyage sont fondamentales. Le nettoyage manuel est très subjectif et peut varier d'un opérateur à l'autre en termes de degré de nettoyage. Par conséquent, les procédures opérationnelles standard pour le nettoyage manuel doivent inclure des instructions très détaillées pour les procédures de nettoyage et les opérateurs doivent être bien formés à la procédure de nettoyage pour effectuer un nettoyage manuel reproductible de l'équipement. Les procédures de nettoyage doivent être surveillées à des intervalles appropriés après la validation pour s'assurer que ces procédures sont efficaces lorsqu'elles sont utilisées pendant la production de routine.

6.4. Les systèmes de chauffage, ventilation et climatisation (CVCA/HVAC)

L'HVAC contrôlent les particules d'air, la poussière et les micro-organismes dans l'air grâce à des filtres à haute efficacité de l'air particulaire (HEPA). L'air doit être contrôlé lorsque le produit est exposé à l'environnement. Le filtre à air entrant dans une salle de production peut être turbulent ou unidirectionnel (laminaire). Le flux laminaire doit être utilisé dans les zones où il y a trop de formation de poussière. La deuxième fonction importante des systèmes HVAC est de maintenir la pression ambiante. Les zones propres doivent avoir une pression ambiante plus élevée que la zone environnante. Cela signifie que lorsque la porte de la zone propre est ouverte, le flux d'air sera de la zone "plus propre" vers les environs. Les dispositifs de contrôle de la pression doivent être reliés à un système d'alarme qui indiquera la réduction des différentiels de pression en dessous des limites définies, selon les Lignes directrices de l'Organisation mondiale de la Santé sur les systèmes CVCA

Une mesure temporaire pour maintenir les différentiels de pression qui devrait être prise en considération est un système de porte verrouillable qui ne permet pas l'ouverture simultanée des portes dans la zone de production.

6.5. Personnel

Dans l'industrie pharmaceutique, il est essentiel de prévenir la contamination du personnel afin de protéger la santé des travailleurs et de maintenir la qualité des produits. Les mesures

clés comprennent la formation du personnel aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour comprendre les risques de contamination ; la fourniture d'équipements de protection individuelle EPI appropriés tels que des uniformes, des gants, des masques, etc. ; le contrôle de l'accès aux zones de production n'autorisant que le personnel indispensable ; et le nettoyage/désinfection régulier de ces zones.

La santé du personnel doit être surveillée pour détecter tout signe de maladie, et ceux qui présentent des symptômes doivent être retirés des zones de production jusqu'à ce qu'ils soient complètement rétablis. ; en suivant ces mesures, les industries pharmaceutiques peuvent minimiser le risque de contamination du personnel tout en garantissant des productions de médicaments de haute qualité.

6.5.1. Occupational Exposure Band OEB

L'OEB, ou Occupational Exposure Band, est une stratégie de gestion des risques utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour évaluer les risques d'exposition professionnelle à des substances chimiques. Il existe différents niveaux d'OEB, correspondant à différents niveaux de risque d'exposition.

Dans le contexte de l'industrie pharmaceutique, ces différents niveaux peuvent aider à déterminer les mesures de contrôle appropriées pour minimiser le risque d'exposition à des substances dangereuses. Par exemple, une substance avec un OEB de niveau 5 représente un risque d'exposition très élevé, et nécessiterait donc des mesures de contrôle très strictes, comme l'utilisation d'équipements de protection individuelle (EPI) et des procédures de manipulation spécifiques.

D'autre part, une substance avec un OEB de niveau 1 représente un risque d'exposition faible, et nécessiterait donc moins de mesures de contrôle., comme s'est affiché au figure 15.

Ces niveaux aident donc l'industrie pharmaceutique à protéger les travailleurs contre l'exposition à des substances dangereuses, tout en minimisant le risque de contamination croisée des produits pharmaceutiques.

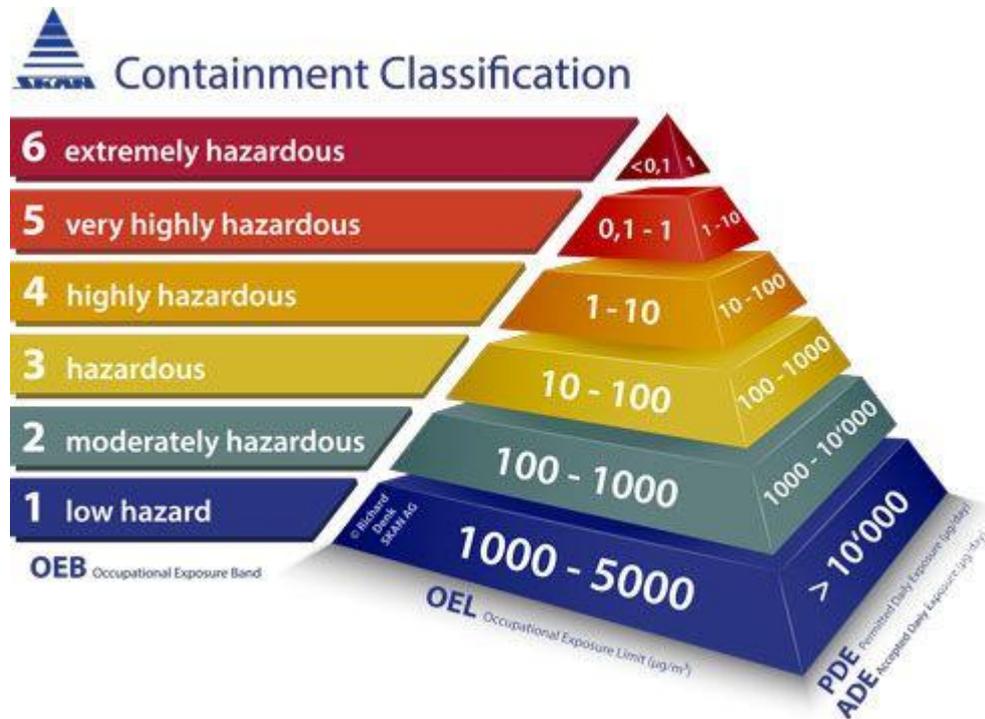


Figure 15:Pyramide de niveau d'OEB, OEL et PDE

7. Conséquences d'un cas de contamination croisée sur la santé publique et sur l'entreprise

Les conséquences de la contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique peuvent avoir un effet néfaste sur le patient. Il peut s'agir d'une diminution de l'efficacité du médicament, de réactions allergiques, d'une accumulation dans l'organisme entraînant un surdosage involontaire et d'une altération du dosage prévu du produit. Pour l'entreprise, cela peut entraîner une crise d'image publique, des pertes financières, une perte de réputation, une annulation de licence, une diminution de la part de marché, un rappel de produit, des avis de justification, la fermeture de locaux, des audits rigoureux de la part des autorités réglementaires, le retrait de produits et des lettres d'avertissement.(82,86–88)

PARTIE

PRATIQUE :

PARTIE PRATIQUE

La gestion des risques fait partie intégrante de la politique des laboratoires pharmaceutiques en termes d'assurance et maîtrise de la qualité, en passant par les différentes étapes d'analyse, d'évaluation, de communication, de contrôle et de revue des risques. Ces laboratoires assurent la mise en place d'un système de gestion des risques robuste permettant d'identifier les risques quotidiens et de prévenir leurs effets afin d'atteindre la qualité attendue des médicaments fabriqués et de répondre aux exigences réglementaires.

Dans ce même contexte, nous avons mené une étude prospective consistant en la mise en place d'une démarche d'analyse des risques de contamination plus précisément la contamination particulière entre les produits hormones et les autres produits, environnement et personnel.

1. OBJECTIFS

L'objectif principal de notre étude est d'analyser le risque de contamination croisé plus précisément la contamination particulière entre les produits hormones et les autres produits, environnement et personnel en appliquant la méthode AMDEC couplée à la méthode des 5M. Cet outil de gestion nous aidera à :

- Détecter et identifier les défaillances possibles lors du conditionnement primaire et secondaire des contraceptifs.
- Déterminer les causes à l'origine de leur apparition ainsi que les effets engendrés ;
- Evaluer la criticité de ces défaillances pour pouvoir les hiérarchiser ;
- Apporter des solutions efficaces correctives ou préventives visant à diminuer leur criticité.

2. Matériels et méthodes

2.1. Présentation de l'entreprise

Notre stage pratique s'est déroulé au sein d'une unité de production et distribution pharmaceutique, située dans une zone industrielle à l'Est de la wilaya d'Alger, pour la production de médicaments et compléments alimentaires de forme sèche (comprimés et gélules), et de forme liquide (sirop et suspension buvable) ainsi le conditionnement de certains produits pharmaceutiques hormonaux (Contraceptifs oestro-progestatifs oraux).

Les infrastructures Sont réparties conformément aux réglementations et se subdivisent en :

- Structures de production et technique : qui sont réparties entre les ateliers de production des formes sèches et liquides, le laboratoire de contrôle et les services techniques et de maintenance ;
- Structures de stockage et magasins : disposent des conditions de stockage conformes aux bonnes pratiques de stockage des produits pharmaceutiques ;
- Les structures administratives : regroupent la direction générale et les services administratifs.

En matière de production, le laboratoire dispose d'installations et d'équipements neufs et modernes, répondant aux standards européens. L'unité de production se compose en sous unités :

- Sous unité spécifiquement dédiée aux produits hormonaux (conditionnement).
- Sous unité de fabrication des liquides (sirops et solutions buvables).
- Sous unité de fabrication dédiée aux formes sèches (gélules et comprimés)

Cette entreprise pharmaceutique s'est dotée d'un système assurance qualité fiable, performant, répondant aux normes de bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Le laboratoire de contrôle qualité mis en place par cette entreprise pharmaceutique permet la prise en charge aussi bien des analyses de conformité physico chimiques et microbiologiques,

des produits finis fabriqués localement que des intrants. Ce laboratoire bénéficie d'équipements performants et d'un personnel hautement qualifié, à même de maîtriser le processus de contrôle qualité, à différents degrés de fabrication :

- Contrôle microbiologique ;
- Contrôle physico-chimique ;
- Contrôle matières premières ;
- Contrôle microbiologique des fluides ;
- Contrôle de l'environnement ;
- Contrôle des produits finis ;
- Contrôle de la stabilité du produit.

Note :

Pour des raisons de confidentialité on n'a pas cité ni le nom du laboratoire, ni le nom des produits, ni la procédure interne détaillée concernant la méthodologie de gestion de risque, Par conséquent certaines données présentées dans cette partie sont exprimées anonymement.

2.2. Matériels

Le but de notre étude est de répondre à une exigence des bonnes pratiques de fabrication, qui oblige les industries pharmaceutiques à appliquer des méthodes d'analyse de risques qui permettent un haut degré d'assurance qualité.

Dans cette optique, nous avons eu recours à l'application d'une démarche de management des risques de contamination particulière entre les produits hormones et les autres produits, environnement et personnel.

La mise en œuvre de la gestion des risques pour prévenir toute contamination dans l'établissement entre les contraceptifs et d'autres produits. Cela s'applique en particulier aux lieux communs tels que le laboratoire de physicochimie et le laboratoire de microbiologie. De même, cela prend en compte le déplacement du personnel entre la zone d'emballage sous blister

lors de l'emballage des contraceptifs vers d'autres zones environnantes (comme l'emballage secondaire, la zone de stockage). De plus, cela concerne également le mouvement du personnel du laboratoire de contrôle qualité ainsi que le mouvement des préleveurs.

Les produits hormonaux sont énumérés dans la liste ci-dessous :

- LEVONORGESTREL / ETHINYLESTRADIOL avec un dosage de 0,15MG/0,03MG dans une boîte de 63 comprimés enrobés.
- CYPROTERONE / ETHINYLESTRADIOL avec un dosage de 2MG/35µG dans une boîte de 21 comprimés enrobés.
- DROSPIRENONE / ETHINYLESTRADIOL avec un dosage de 3MG/30µG dans une boîte de 21 comprimés enrobés.

Les autres produits listés ci-dessous :

- TIEMONIUM METHYLSULFATE 10MG/5ML sous forme de suspension orale, flacon de 125 ML.
- HALOPERIDOL 2MG/ML solution orale, flacon de 30 ML.
- PARACETAMOL 500MG comprimés, boîte de 12.
- CYPROHEPTADINE CHLORHYDRATE 4MG comprimés, boîte de 30.
- SPIRAMYCINE, METRONIDAZOLE 1,5MUI/250 MG comprimés, boîte de 10.
- ACIDE NIFLUMIQUE 250MG comprimés, boîte de 30.
- BETAMETHASONE 0,05% solution buvable, gouttes.
- CIPROFLOXACINE CHLORHYDRATE 500MG comprimés, boîte de 10.
- DOMPERIDONE MALEATE 10MG comprimés, boîte de 30.
- TRIPROLIDINE CHLORHYDRATE / PSEUDOEPHEDRINE CHLORHYDRATE / PARACETAMOL 2,5MG/50MG/300MG comprimés, boîte de 20.
- AMITRIPTYLINE CHLORHYDRATE 4% (40MG/ML) solution orale, gouttes, flacon de 30ML.
- FENOFIBRATE MICRONISE 200MG comprimés, boîte de 30.

Nous avons utilisé les ressources techniques suivantes :

- Les fiches techniques du processus de gestion des risques de l'entreprise
- L'analyse fonctionnelle SADT pour les processus du laboratoire CQ

- L'analyse fonctionnelle SADT pour les processus du conditionnement des hormones
- Les fiches techniques de contrôle qualité pour CYPROTERONE / ETHINYLESTRADIOL et LEVONORGESTREL / ETHINYLESTRADIOL
- Les modes opératoires (MOP) pour divers équipements comme la blistéreuse, le dissolutest, la microbalance, l'ultrason et autres appareils de LCQ
- Le MOP pour le prélèvement lors de la réception des produits en vrac pour le contrôle qualité
- Les logbook pour différents équipements comme la microbalance
- Le flux de prélèvements et le flux de personnel UPH.

2.3. Méthodes

Le programme de gestion des risques de qualité (QRM) a duré 08 semaines dans l'unité pharmaceutique d'une durée moyenne de 3h par jour ,deux à trois jours par semaine ,d'Avril à Mai. Une équipe a été constituée pour identifier et reconnaître les risques, en utilisant le brainstorming et les diagrammes d'Ishikawa. Nous avons choisi la contamination des produits non hormonaux, du personnel et de l'environnement par les produits hormonaux pour mettre en œuvre le QRM, car il s'agit de l'un des risques les plus importants de l'entreprise.

Tout au long du cycle de vie des produits hormonaux, de la réception en vrac au conditionnement et au contrôle qualité, les risques, leurs effets et leurs causes ont été identifiés. De plus, les mouvements du personnel qui est exposé aux produits ont également été pris en compte.

3. Initiation d'un processus de gestion du risque qualité du laboratoire pharmaceutique

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

- Définir avec précision le problème et / ou la question relative au risque, le système, l'équipement susceptible de présenter un ou plusieurs risques en matière de qualité.
- Rassembler les informations contextuelles et/ou les données sur le danger potentiel, le dommage ou l'impact potentiel sur la santé humaine, utile à l'évaluation du risque ;

Les deux points ci-dessus peuvent être réalisés à partir d'une cartographie du processus et des outils qualité correspondants (méthodes de questionnement, brainstorming, 5M...etc.)

- Désignation ou constitution d'une équipe pluridisciplinaire. Cette équipe doit comporter un nombre de personnes représentatif de plusieurs disciplines différentes et fixer les modalités de l'étude (statut et rôle des participants, disponibilité, etc.).
- Ce comité d'étude composé d'expert dans les domaines concernés (Assurance Qualité, Directeur Technique, Laboratoire de Contrôle Qualité, Maintenance, Production, Affaires Réglementaires...etc.), ces personnes seront en charge de l'étude.
- Appréciation du risque
 - Identification du risque
 - Analyse de risque :
 - Evaluation du risque :
 - Cotation de la criticité
- Maîtrise/contrôle du risque
 - La réduction du risque
- Revue du risque
- Clôture

3.1. Déroulement

3.1.1. Sélection du projet et formation de l'équipe

L'équipe QRM possède des connaissances en matière de pratiques QRM. Elle a les compétences pour analyser et évaluer les risques. Pour cela, l'équipe comprenait : Chargée d'Assurance Qualité ; Responsable du Traitement de l'eau ; Analyste ; Responsable gestion de la documentation et du suivi CAPA et deux Stagiaires internes en pharmacie.

3.1.2. Sélection des outils d'analyse des données

Nous avons utilisé l'analyse de modes de défaillance et de leurs effets et de leur criticité AMDEC comme outil clé pour identifier, évaluer et détecter les risques associés à l'industrie pharmaceutique... ; car elle permet de calculer les risques et les impacts de manière précise. La méthode consiste à décrire les différentes étapes du processus, à identifier les facteurs de risque potentiels, à expliquer les causes de défaillance, à déterminer la gravité, des effets de la défaillance, et à évaluer les risques, la gravité et les opportunités de récurrence. Cette méthode est essentielle pour garantir la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques. Dans ce but,

nous avons constaté qu'il est préférable d'utiliser cet outil pour évaluer et déterminer les risques de la qualité de l'industrie pharmaceutique en raison des avantages de cette méthode dans le calcul des risques et de criticité. Ainsi, l'AMDEC est mise en œuvre en définissant les étapes d'un processus complexe, puis en déterminant les modes de défaillance pour chaque étape, en utilisant le diagramme d'Ishikawa. Nous avons travaillé sur les étapes suivantes -figure16-:

- (1) décrire et identifier les moments clés où le risque de contamination particulière des produits non-hormones, personnels et environnement existe
- (2) mettre en évidence les facteurs de risque potentiels à chaque étape.
- (3) expliquer et simplifier les causes de défaillance à chaque étape.
- (4) déterminer la gravité des effets de la défaillance potentielle.
- (5) Commencer un processus d'évaluation des risques, de la gravité et des opportunités de récurrence.

Le calcul du Nombre de Priorité de Risque (RPN) est également important pour évaluer les zones ayant le plus grand impact sur le processus. L'équation utilisée pour calculer le RPN est la suivante : $RPN \text{ (criticité)} = G \times P \times D$, où

- P représente la probabilité d'occurrence du risque,
- G la gravité des effets de l'événement,
- Et D la probabilité de détecter le risque.



Figure 16:déroulement de gestion de risque

3.2. Initialisation

La mise en œuvre de la gestion des risques pour prévenir toute contamination dans l'établissement entre les contraceptifs et d'autres produits. Cela s'applique en particulier aux lieux communs tels que le laboratoire de physicochimie et le laboratoire de microbiologie. De même, cela prend en compte le déplacement du personnel entre la zone d'emballage sous blister

lors de l'emballage des contraceptifs vers d'autres zones environnantes (comme l'emballage secondaire, la zone de stockage). De plus, cela concerne également le mouvement du personnel du laboratoire de contrôle qualité ainsi que le mouvement des préleveurs.

3.3. Etude fonctionnelle

Avant d'analyser les modes de défaillance, l'équipe a réalisé une analyse fonctionnelle du système. L'objectif était d'identifier précisément les points critiques de contamination particulière, que ce soit dans l'établissement, parmi le personnel ou avec les autres produits contaminés par les contraceptifs. En d'autres termes, l'équipe s'est demandé : comment peut se produire la contamination ? Elle a noté que la contamination peut survenir dans différentes zones et lors de différents processus.

L'équipe a atteint un consensus sur une représentation commune des points en posant les questions suivantes : Quelles sont les zones et les processus concernés ? Qu'est-ce qui est considéré comme une source de contamination ? Dans quelles conditions la contamination peut-elle se produire ? Quelles sont les contraintes ? etc.

Le risque est fixé et c'est de trouver les particules de contraceptifs ou ils ne sont pas censés l'être

Pour voir où le problème peut se produire on a suivi les contraceptifs au sein de l'entreprise ,figure 19 représente le parcours des contraceptifs dans l'unité pharmaceutique.

3.3.1. Description du processus

Le processus du conditionnement comporte trois étapes essentielles :

3.3.1.1. Vide de ligne et nettoyage

C'est l'opération qui se fait avant chaque utilisation, chaque fin de journée, changement de lot/produit, un arrêt prolongé.

- L'élimination de tous les résidus concernant le produit précédent (documentation, articles de conditionnement ...).
- Le nettoyage des équipements utilisés et des salles de conditionnement .

Il est impératif que la procédure soit prédéfinie dans des documents.

3.3.1.2. Conditionnement primaire :

A. Cette étape s'effectue dans une salle de classe D avec une blistereuse **Marchesini MB 451 EVO**, les étapes sont schématisé dans la figure 17.

- Alimentation en PVC ; ALU ; VRAC.
- Distribution des médicaments par un chargeur universel.
- Thermoformage des alvéoles.
- Remplissage des alvéoles à l'aide d'une brosse et avec deux caméra de surveillance pour les deux canaux (tv1 et tv2).
- Scellage Alu/PVC une température de $170^{\circ}\text{C} \pm 5$ avec un refroidissement.
- Marquage blister (date de péremption ; numéro de lot).
- Découpe blister.
- Transfert des blisters conforme vers l'encartonneuse et non conformes vers un bac de déchet.

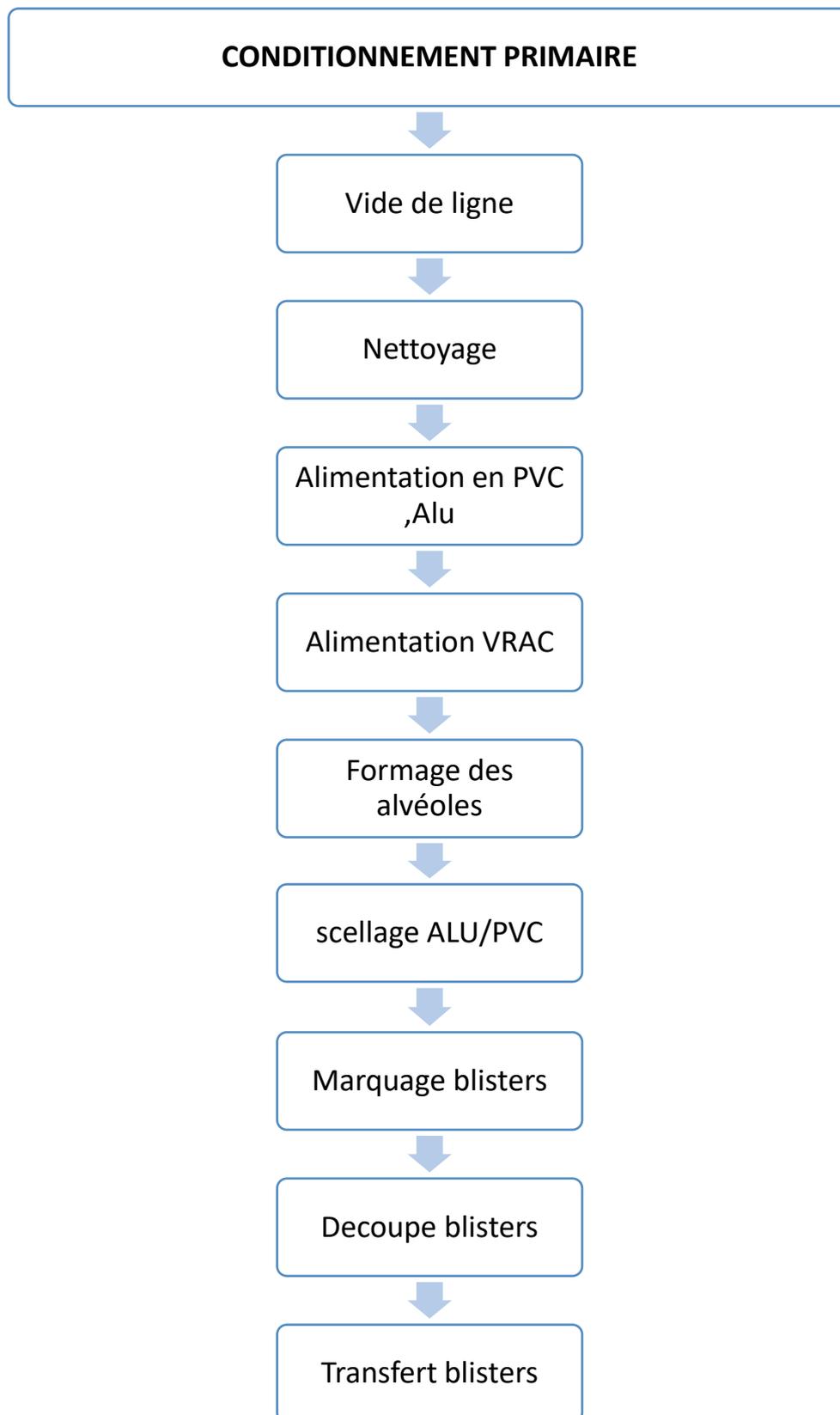


Figure 17:étapes de conditionnement primaire

3.3.1.3. Conditionnement secondaire :

Cette étape est effectuée dans une salle de classe E avec une encartonneuse **Marchesini BA 400**, voir figure 18.

- Remplissage magasin blisters.
- Distribution des blisters par le robot combi.
- Formage étuis après l'alimentation de la machine en étuis.
- Introduction des blisters dans l'étuis.
- Marquage étuis.

A partir de là, toutes les étapes sont effectuées manuellement.

- Insertion des inserts puis la vérification de la pesée.
- Collage de Timber Evident.
- Mise en caisse finale (identification et fermeture).
- Mise en palette.

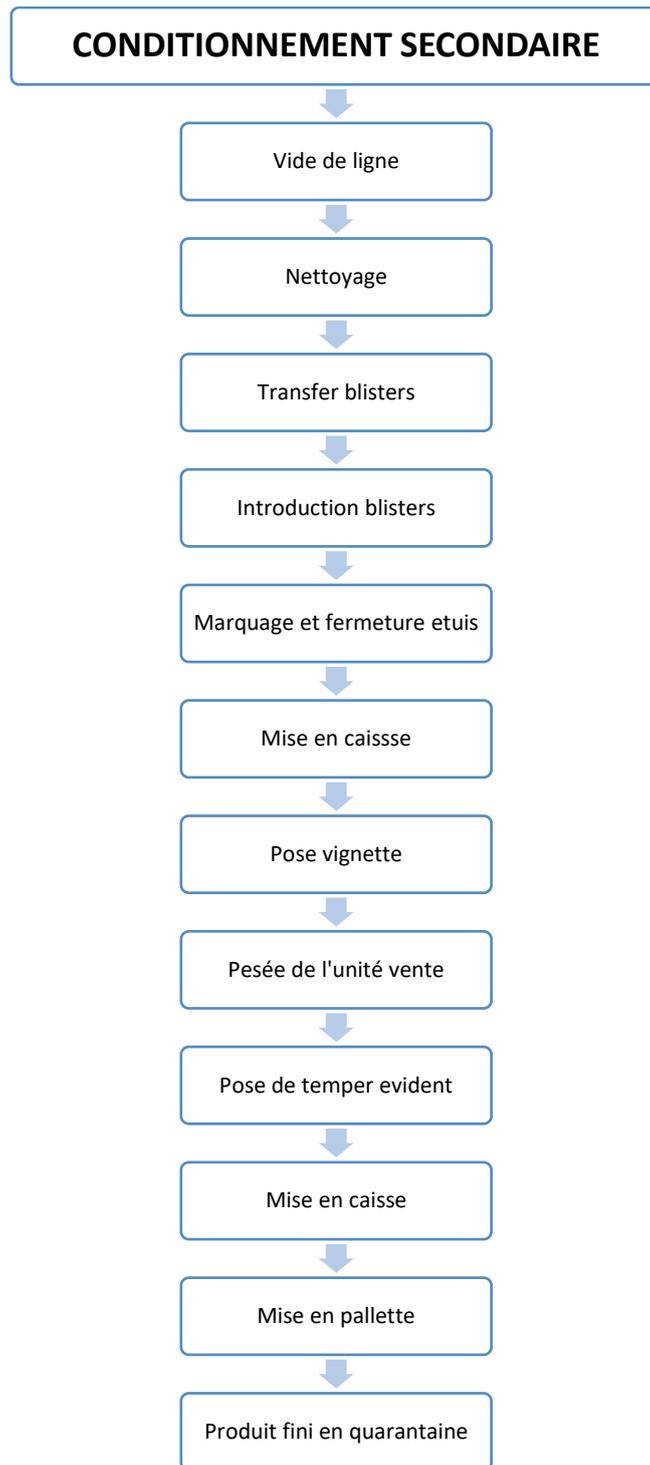


Figure 18:étapes de conditionnement secondaire

3.3.1.4. Le processus de contrôle qualité.

La procédure de contrôle qualité des produits en vrac, des produits finis et des articles de conditionnement se déroule généralement en plusieurs étapes importantes, parmi lesquelles le prélèvement est un élément fondamental.

- Le prélèvement : Il s'agit de l'étape où des échantillons représentatifs des produits en vrac, des produits finis et des articles de conditionnement sont collectés pour des tests de contrôle qualité.
- L'analyse : Après le prélèvement, les échantillons collectés sont soumis à une variété de tests pour vérifier leur conformité aux spécifications et aux normes de qualité. Ces tests peuvent comprendre des analyses physico-chimiques, microbiologiques et d'autres types d'analyses requises.
- L'inspection finale : Lorsque le produit fini est emballé, une inspection finale est effectuée pour contrôler l'intégrité de l'emballage et vérifier que le produit fini est conforme aux spécifications.

Il est essentiel de souligner que toutes ces étapes sont effectuées dans un environnement contrôlé par du personnel compétent afin d'assurer la fiabilité des résultats du contrôle qualité.

Les zones à risque de contamination incluent l'unité de production d'hormones et le laboratoire de contrôle qualité commun. Cette contamination peut également se produire lors du déplacement du personnel de l'unité de production d'hormones vers d'autres emplacements, lors du déplacement des prélèvements, et lors du mouvement du personnel du laboratoire de contrôle qualité.

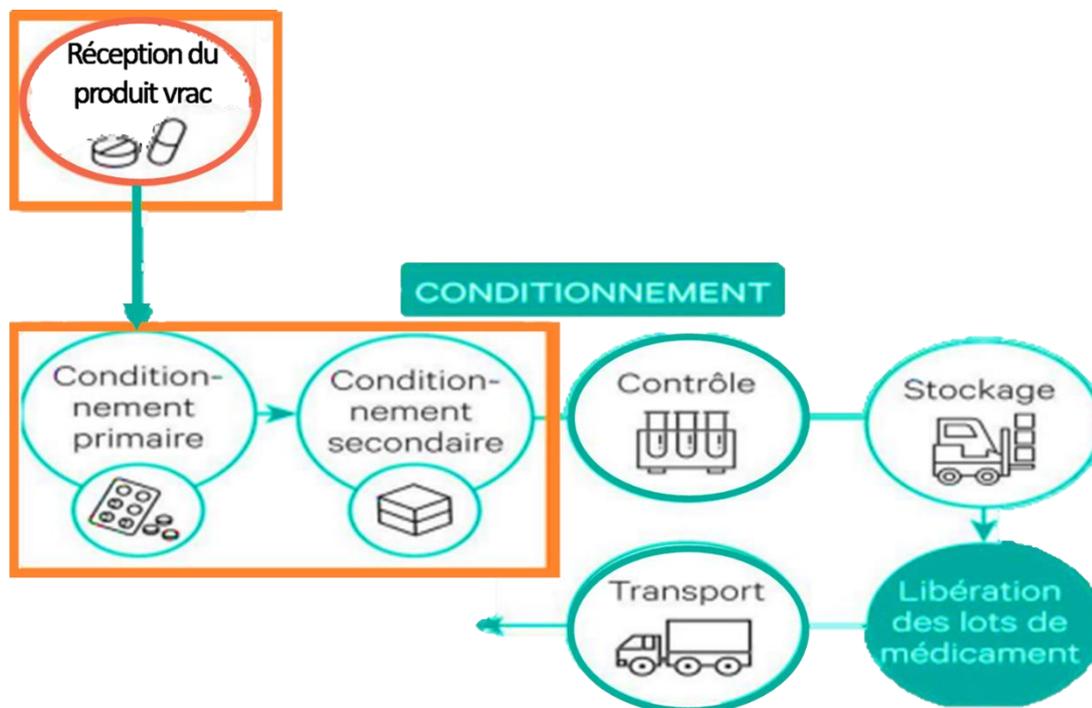


Figure 19:Le parcours des contraceptifs dans l'unité pharmaceutique

Analyses des modes de défaillances : Qualitatif

Le mode de défaillance est la façon dont un système peut mal fonctionner. Certains modes de défaillance comprennent l'incapacité d'accomplir une certaine fonction dans certaines conditions, comme la perte ou la dégradation d'une fonction, et les effets qui en découlent. Pour analyser le système étudié, il est nécessaire de le décomposer étape par étape. Il s'agit notamment

- D'identifier étape par étape les modes de défaillances <<Comment la défaillance se manifeste elle ?>>>,
- De chercher les causes <<qu'est ce qui peut engendrer la défaillance >>
- D'identifier les effets de la défaillance potentielle<<Quelles sont les conséquences ?>>

La réalisation de cette étape a reposé essentiellement sur des réunions de brainstorming, et pour l'optimisation des résultats de cette analyse on a eu recours à des différentes sources à savoir : L'outil de réflexion 5M, à savoir : Main d'œuvre, Matériel, Méthode, Milieu et Matière., (expérience des problèmes remontés par des participants)

Cette étape consiste à trouver, lister et caractériser tous les risques leurs causes et effets concernant le processus du conditionnement selon les grilles figurant dans le tableau 6.

3.4. Cotation et hiérarchisation : Quantitatif

3.4.1. Cotation

Cette étape a pour but d'estimer le risque associé à chaque mode de défaillance identifié à l'étape précédente, elle permet de répondre à la question << quelle est la probabilité d'apparition du risque et comment peut-on le détecter ? >>

La criticité, appelé aussi la cotation de défaillance, est évaluée à partir du trio cause-mode - effet de la défaillance potentielle étudiée selon certains critères :

- F/O : La Fréquence d'occurrence : il s'agit de la probabilité de défaillances du produit pendant sa production ou éventuellement en cours de l'utilisation du produit.

- D : La non-défectabilité de la cause de la défaillance : Si le produit en cours de conception a une défaillance potentielle, le plan de contrôle de conception aura plus ou moins de chance de la révéler.

- G : La gravité de la défaillance : il s'agit de l'importance des conséquences que la défaillance pourrait générer lors de son apparition éventuelle en cours d'utilisation du produit ou éventuellement au cours de sa production.

Tableaux 3,4 et 5 représentent les échelles de cotation de 1 à 4 des paramètres de criticité.

Tableau 3: Cotation de la gravité ou sévérité de l'impact du risque (effet) (G) :

| Gravité | Score | Description |
|---------------|-------|--|
| Insignifiante | 1 | Pas d'effet |
| Mineure | 2 | Impact mineur sur le produit /le locale / le personnel |
| Majeure | 3 | Impact sur le produit n'entraînant pas l'atteinte du patient, contamination de l'air ou le personnel |
| Critique | 4 | Impact important sur le produit le locale / le personnel /l'environnements |

Tableau 4: Cotation de probabilité d'occurrence / fréquence de la cause (P) :

| Occurrence | Score | Description |
|-------------|-------|--|
| Très faible | 1 | Pas d'historique, se produise rarement ou jamais |
| Faible | 2 | 1 anomalie connue |

| | | |
|-------------------|----------|---|
| Moyenne | 3 | ≤ 2 anomalies connues (défaillance se produise occasionnellement) |
| Importante | 4 | Problème récurrent (défaillance a été fréquemment observée) |

Tableau 5: Cotation de la détectabilité du risque (le contrôle du mode de défaillance) (D) :

| Détectabilité | Score | Description |
|-------------------|----------|--|
| Évidente | 1 | Apparent et détectable à 100% |
| Possible | 2 | Détecté mais quelques erreurs subsistent |
| Faible | 3 | La défaillance difficilement détectable |
| Impossible | 4 | Non détectable |

Criticité (RPN) = Gravité (G) x Occurrence (O) x Détectabilité (D)

3.4.2. Hiérarchisation :

D'où le besoin d'une hiérarchisation, qui permet de classer les modes de défaillances et d'organiser leur traitement par ordre d'importance.

Tableau 6: Matrix de risque

| Probabilité | 1 | | | | 2 | | | | 3 | | | | 4 | | | | Gravité |
|---------------|---|---|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Détectabilité | 1 | 2 | 3 | 4 | 2 | 4 | 6 | 8 | 3 | 6 | 9 | 12 | 4 | 8 | 12 | 16 | 1 |
| | 2 | 4 | 6 | 8 | 4 | 8 | 12 | 16 | 6 | 12 | 18 | 24 | 8 | 16 | 24 | 32 | 2 |
| | 3 | 6 | 9 | 12 | 6 | 12 | 18 | 24 | 9 | 18 | 27 | 36 | 12 | 24 | 36 | 48 | 3 |
| | 4 | 8 | 12 | 16 | 8 | 16 | 24 | 32 | 12 | 24 | 36 | 48 | 16 | 32 | 48 | 64 | 4 |

Tableau 7: L'échelle de criticité

| Cotation | Type de risques |
|----------|------------------|
| ≥36 | Critique |
| ≥16 | Majeur |
| ≥8 | Mineur |
| <8 | Non significatif |

3.5. Traitement des défaillances :

Des mesures correctives et préventives ont été définies afin de réduire l'indice de criticité de ces risques à un niveau acceptable.

La réduction de criticité par des actions visent à :

- La réduction de la probabilité d'occurrence ;
- Augmentation des moyens de détection ;
- La réduction de la gravité de la défaillance

4. Résultats

4.1. Analyse des défaillances

La construction d'un diagramme causes / effet (diagramme d'Ishikawa), présenté dans la figure20, permet de faciliter l'identification des facteurs de cause éventuels d'une contamination par les contraceptifs.

Pour construire cet arbre causes / effet, l'équipe d'analyse se rend au préalable sur le terrain afin de recenser toutes les informations nécessaires pour évaluer le danger. Puis, l'équipe s'appuie sur différentes sources.

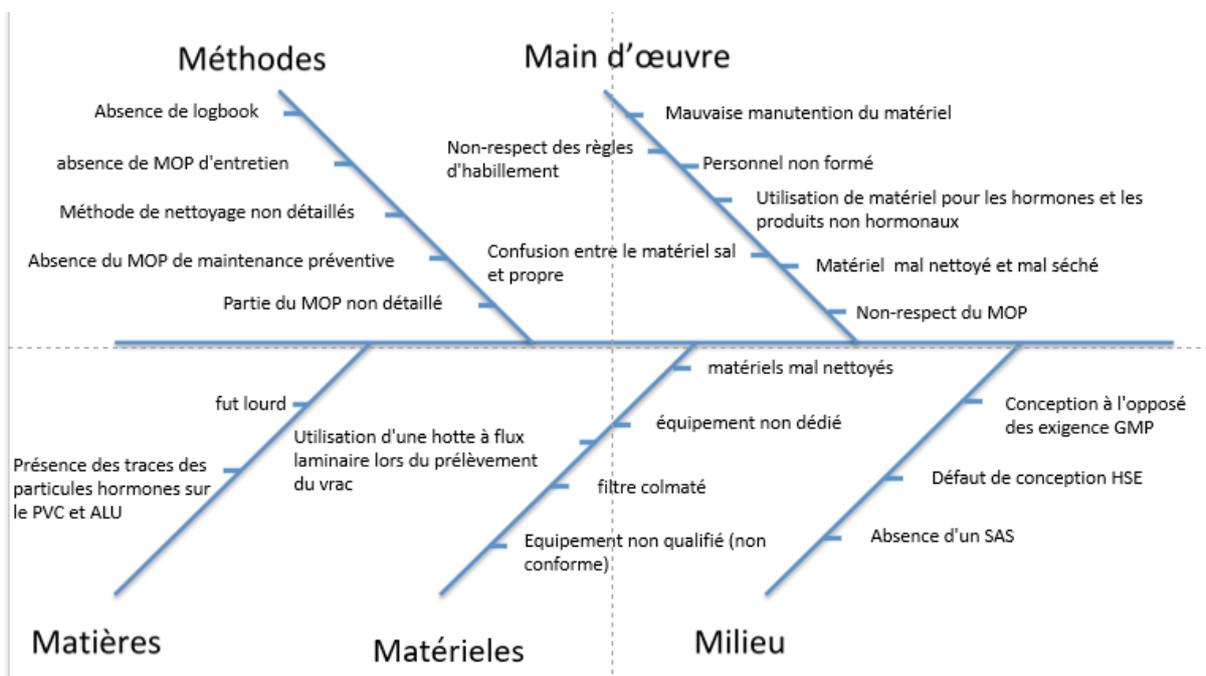


Figure 20: Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination entre les produits hormones et les autres produits, environnement et personnel

4.2. Présentation des résultats et tableau AMDEC

Tableau 8:Tableau AMDEC des résultat

| Étape du processus | Ishikawa | N° | Analyse des modes de défaillances actuelles | | | | | | | Mise en œuvre | | | | | | | | | |
|--|--------------|----|---|------------------------------------|--|-------|----------|---------------|-----------|---------------|-----------|----|---|----------------|----|---|---|---|----|
| | | | Mode de la de défaillance potentielle | Causes de défaillance potentielle | Effets de la de défaillance potentielle | Check | Sévérité | Défectabilité | Fréquence | Criticité du | Niveau du | du | du | du | du | | | | |
| Unité des Produits Hormones UPH | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Réception du vrac | Main d'œuvre | 1 | Chut de fut lors de la livraison du vrac pour le lancement du conditionnement | mauvaise manutention du magasinier | Contamination du local de réception VRAC | | | 2 | 1 | 1 | 2 | NS | Le local de réception vrac et le local de conditionnement primaire sont traités par la CTA2 | | 2 | 1 | 1 | 1 | NS |
| | | | | | | | | | | | | | Créer un SAS avant le local de réception vrac | Resp, Utilisés | 1 | 1 | 1 | 1 | NS |
| | Matière | | | fut lourd | Contamination du magasinier par les traces des poudres des produits hormones présentes sur le sac du vrac vu que | | | 3 | 1 | 4 | 1 | 2 | Le transfert des fûts vrac se fait par des transpalettes / Préciser à la procédure d'habillement PC07/07 le changement de | RAQ | 2 | 1 | 3 | 6 | NS |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|---|--|--|--|---|---|---|---|---|---------|---|----------------|---|---|---|-----------------------------------|----|--|--|--|--|--|
| | | | | | LEVONORGESTREL / ETHINYLESTRADIOL et - CYPROTERONE / ETHINYLESTRADIOL ont respectivement un OEB 5 et 4 | | | | | | | | | | | | la blouse après chute de fut vrac | | | | | | |
| Mouvement des pièces de conditionnement primaire vers la laverie | Milieu | 2 | Passage du matériel sale du conditionnement primaire à la laverie via le sas blistering et le conditionnement secondaire | Conception à l'opposé des exigences GMP "Absence d'accès direct de conditionnement primaire vers la laverie" | Contamination du local du Conditionnement secondaire et SAS blistering | 3 | 1 | 4 | 1 | 2 | Min eur | Créer un couloir de passage entre la laverie et le conditionnement primaire muni d'un box spécifique pour le dépôt du matériel sale | Re sp Utilité | 1 | 1 | 1 | 1 | NS | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | Modifier le mode opératoire du vide de ligne et nettoyage de la blistereuse MG170/03 après finalisation des travaux | Re sp Prod, FS | 1 | 1 | 1 | 1 | NS | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------|---|------------|---|---|---|---|----|---|
| Méthode | | | | | | | | | | Majeur | Ajouter au log book de la microbalance l'enregistrement et la vérification du nettoyage / Ajouter au MOP de la microbalance que cet appareil est dédié aux produits hormones / Créer un DI qui englobe tous les équipements dédiés aux produits hormones/ Ajouter à la SOP d'étiquetage l'identification des équipements dédiés | Resp, PH-C | 1 | 2 | 1 | 2 | NS | |
| | | | | | | | | | | | 2 | | | | | | | 4 |
| Matériel | | | | | | | | | | Majeur | Inclure au MOP de nettoyage de la verrerie le nettoyage des ustensiles / dédié les spatules pour les échantillons hormones | Resp, PH-C | 1 | 4 | 1 | 4 | NS | |
| | | | partie entretien du MOP utilisation et entretien de la microbalance non détaillé | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | utilisation des spatules non dédiée | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|--------------|---|--|--|---|--|--|--|--|--|--------|---|-------------------|---|---|---|---|----|
| | Main d'œuvre | | | Spatule mal nettoyée | | | | | | | Majeur | Inclure au MOP de nettoyage de la verrerie le nettoyage des ustensiles / dédié les spatules pour les échantillons hormones | Resp, PH-C | 1 | 4 | 1 | 4 | NS |
| | Main d'œuvre | | | Fiole mal nettoyé, mal séché et non dédié | | | | | | | Majeur | Dédier les spatules pour les échantillons hormones | Resp, PH-C | 1 | 1 | 1 | 1 | NS |
| Ultrason | Main d'œuvre | 5 | Contamination du bain ultrason | perte d'équilibre de la fiole qui induit au déversement de l'échantillon | Perte d'échantillon et la refaire préparation | | | | | | NS | pas de risque de contamination / Enregistrer le nettoyage dans le logbook/ Ajouter le nettoyage du bain ultrason dans le cas de déversement des échantillon au mop "utilisation et entretien de l'ultrason" MH21/06 | Resp, PH-C | 1 | 1 | 1 | 1 | NS |
| Hottes chimiques | Matériel | 6 | Contamination de la hotte suite au dépôt des particules hormones volatiles | filtre colmaté | Contamination des Echantillons non-hormone par des particules hormones / Contamination des échantillon hormones par | | | | | | Mineur | Créer un MOP de maintenance préventive afin de vérifier la conformité des filtres à une fréquence déterminée et l'enregistrer sur | Resp, Maintenance | 2 | 1 | 1 | 2 | NS |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|--------------|---|---|--|--|--|--|---|---|---|-----|---------|--|-------------|---|---|---|---|----|
| | | | | | | nts de laboratoire validé réf, DPE01 02/04/ présence des rapports de qualification | | | | | | | | | | | | | |
| | Main d'œuvre | | | Diminution du variateur à cause de l'effet sonore de la hotte qui entraîne une aspiration réduite des particules | | | | 2 | 4 | 1 | 8 | Min eur | Créer un MOP d'utilisation et entretien des Hottes en précisant l'interdiction de changement des paramètres des hottes par le personnel du laboratoire | Re sp, PH-C | 2 | 1 | 1 | 2 | NS |
| | Matériel | | | Absence d'hotte dédiée pour les produits hormones | | | | 2 | 4 | 4 | 3 2 | Maj eur | Dédier une hottes parmi les trois Hottes aux produits hormonaux en la mentionnant aux documents adéquats | Re sp, PH-C | 1 | 1 | 1 | 1 | NS |
| Broyeur | Matériel | 7 | Présence des traces de poudre des comprimés hormones broyés (OEB 5 du produit | broyeur non dédié | Aucun effet apparent vu d'aucune OOS n'a été détecté et tous les résultats des dosages des | | | 1 | 4 | 4 | 1 6 | Maj eur | Dédier un broyeur pour les produits hormonaux et la mentionner sur le documents adéquat | Re sp, PH-C | 1 | 1 | 1 | 1 | NS |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|--------------|---|--|---|---|--|---|---|---|----|--------|--|-------------|---|---|---|---|----|
| | Main d'œuvre | | LEVONORG ESTREL / ETHINYLES TRADIOL) dans le mortier et sur le pilon | Broyeur mal nettoyé | produit de dégradations des produits non hormonaux sont conformes | | 1 | 4 | 1 | 4 | NS | Dédier un broyeur pour les produits hormonaux et la mentionner sur le documents adéquats | Re sp, PH-C | 1 | 1 | 1 | 1 | NS |
| Verrerie | Main d'œuvre | 8 | Présence des traces de poudre des produits hormones | Non-respect du MOP de nettoyage de la verrerie réf, MH03/05 | Utilisation d'un matériel sale et ou mal nettoyé qui induit à une perte de temps, d'échantillon et même une OOS | | 2 | 4 | 2 | 16 | Majeur | Dédier le matériel (Verrerie) utilisé pour les produits hormonaux en précisant au documents adéquats le cheminement du matériel, le stockage du matériel sale et propre et que le nettoyage du matériel utilisé pour les hormones se fait séparément de la verrerie utilisée pour les produits non-hormones/ Former l'agent de surface / Créer un logbook de la verrerie | Re sp, PH-C | 1 | 1 | 1 | 1 | NS |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------|--|--|--|--|---|---|---|---|------------|--|-----------------------|---|---|---|---|----|
| | Main d'œu vre | | | Confusion entre le matériel sal et propre | La verrerie sale est identifiée par des marqueur s/Le matériel propre est rangée dans des tiroirs de paillasse spécifique s et dédiés / le matériel sal est ramassé dans des bacs fermés et rangés sur des étagères dédiées | 2 | 4 | 1 | 8 | Min eur | Dédier le matériel (Verrerie) utilisé pour les produits hormonaux en précisant au documents adéquat le cheminement du matériel, le stockage du matériel sale et propre et que le nettoyage du matériel utilisé pour les hormones se fait séparément de la verrerie utilisée pour les produits non- hormones | Re sp, PH- C | 1 | 1 | 1 | 1 | NS |
|--|---------------------|--|--|--|--|---|---|---|---|------------|--|-----------------------|---|---|---|---|----|

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----------|---|----------------|---|---|---|---|----|--|
| | | | | | secondaire | | | | | | | | | | | | | | |
| Main d'œuvre | 1 1 | Passage des particules des hormones lors du déplacement du personnel du conditionnement primaire au local laverie | Non-respect des règles d'habillement (changement de la tenue en enlevant la combinaison et porter une blouse jetable et le changement du sabot noir en blanc) | Contamination du local de conditionnement secondaire et donc contamination de la CTA1 et du personnel du conduit, Il aire | | 3 | 4 | 3 | 3 | 6 | Critique | Personnel de l'UPH formé, Créer un couloir de passage des vestiaires vers le conditionnement primaire | Resp, Utilisés | 1 | 1 | 3 | 3 | NS | |
| Milieu | | | Défaut de conception HSE | | | 3 | 4 | 4 | 4 | 8 | Critique | Créer un couloir de passage des vestiaires vers le conditionnement primaire | Resp, Utilisés | 1 | 1 | 3 | 3 | NS | |
| Matière | 1 2 | Passage des particules des hormones du conditionnement primaire vers le magasin au cours de transfert des matériaux en fin de | Présence des traces des particules hormones sur le PVC et ALU | Contamination du magasin UPH (vrac, AC) et personnel du magasin | Les AC laire retournés vers le magasin sont emballés / les magasiniers portes les EPI | 2 | 4 | 1 | 8 | | Mineur | Créer un SAS de réception matière | Resp, Utilisés | 1 | 1 | 1 | 1 | NS | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|----|---|--|--|--|---|---|---|---|--------|---|----------------|---|---|---|---|----|--|
| | | conditionnement primaire | | | adéquats selon la SOP PA34/05/ | | | | | | | | | | | | | |
| Milieu | 13 | Passage des particules des hormones du conditionnement primaire vers le magasin lors de transfert du produit fini | Absence d'un SAS | contamination de magasin produit fini par des particules hormones, et l'exposition de magasinier | | 2 | 4 | 1 | 4 | NS | Créer un SAS de réception, réception AC II aire et transfert PF | Resp, Utilisés | 1 | 1 | 1 | 1 | NS | |
| Matériel | | Présence des traces sur les palettes PF | | | | 2 | 4 | 1 | 4 | NS | Créer un SAS de réception, réception AC II aire et transfert PF | Resp, Utilisés | 1 | 1 | 1 | 1 | NS | |
| Main d'œuvre | 14 | Passage des particules des hormones de l'UPH vers le réfectoire | Non-respect des règles d'habillement (changement de la tenue en enlevant la combinaison et porter une blouse jetable et le changement du sabot noir en blanc) et d'hygiène (lavement des mains,) par | contamination de réfectoire et exposition de personnels contacté par les particules | Personnel de l'UPH formé/ réfectoire est nettoyé quotidiennement | 2 | 4 | 1 | 8 | Mineur | faire des séances de sensibilisation (talk) sur le port des EPI et les règles d'hygiène | Sup HSE | 1 | 4 | 1 | 4 | NS | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|----|--|--|--|--|---|---|---|---|---------|--|---------|---|---|---|---|----|---------|
| | | | personnels des hormones | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | EPI non conforme | | EPI sont gérés par le service HSE | 2 | 4 | 1 | 8 | Min eur | | | | 2 | 4 | 1 | 8 | Min eur |
| Main d'œuvre | 15 | Passage des particules des hormones du conditionnement des hormones vers transport | Non-respect des règles d'habillement (changement de la tenue en enlevant la combinaison et porter une blouse jetable et le changement du sabot noir en blanc) et d'hygiène (lavement des mains,) par | contamination de transport et exposition de personnels contacté par les particules | Personnel de l'UPH formé/ réfectoire est nettoyé quotidiennement | 2 | 4 | 1 | 8 | Min eur | Faire des séance de sensibilisation (talk) sur le port des EPI et les règles d'hygiène | Sup HSE | 1 | 4 | 1 | 4 | NS | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|----|---|---|---|--|---|---|---|----|----------|--|----------------|---|---|---|---|--|
| Main d'œuvre | 21 | Passage des particules des hormones de l'UPH vers LCQ | Non-respect des règles d'habillement (changement de la tenue en enlevant la combinaison et porter une blouse jetable) | Contamination du LCQ par des particules hormones | | 1 | 4 | 1 | 4 | NS | | | 1 | 4 | 1 | 4 | NS |
| | | | Absence de vérification de l'habillement | | | | | | | Majeur | | | | | | | Créer une procédure d'inspection avec des fiches d'inspection |
| Main d'œuvre | 22 | Passage des particules des hormones de l'UPH vers le cabinet de prélèvement (Usine) | Non-respect des règles d'habillement (porter une blouse jetable) | contamination de cabinet de prélèvement et les autres produits par des particules hormones, et l'exposition de magasinier | | 3 | 4 | 1 | 12 | Mineur | préleveur formé (utilisation des EPI et règle hygiène), installer des rideaux d'aires au magasin | Resp, utilisés | 1 | 4 | 1 | 4 | NS |
| | | | Utilisation d'une hotte à flux laminaire lors du prélèvement du vrac | | | | | | | Critique | | | | | | | Acheter un PSM pour le prélèvement des hormones / installer des rideaux d'aires au magasin |

4.3. Résultats de l'analyse quantitative

4.3.1. Répartition des nombre des causes de défaillance selon les points critiques

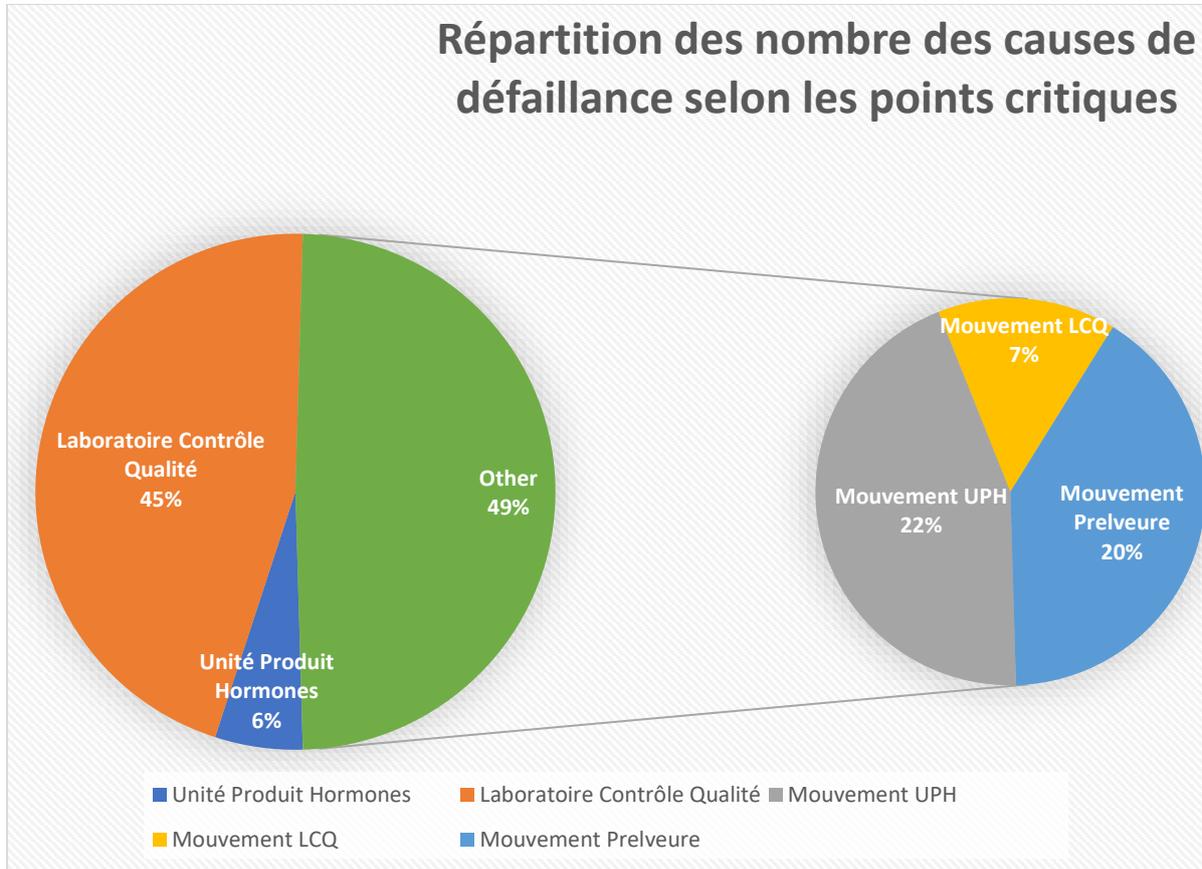


Figure 21: Répartition graphique des nombre des causes de défaillance selon les points critiques

4.3.2. Répartition des causes de défaillance selon la cotation de criticité

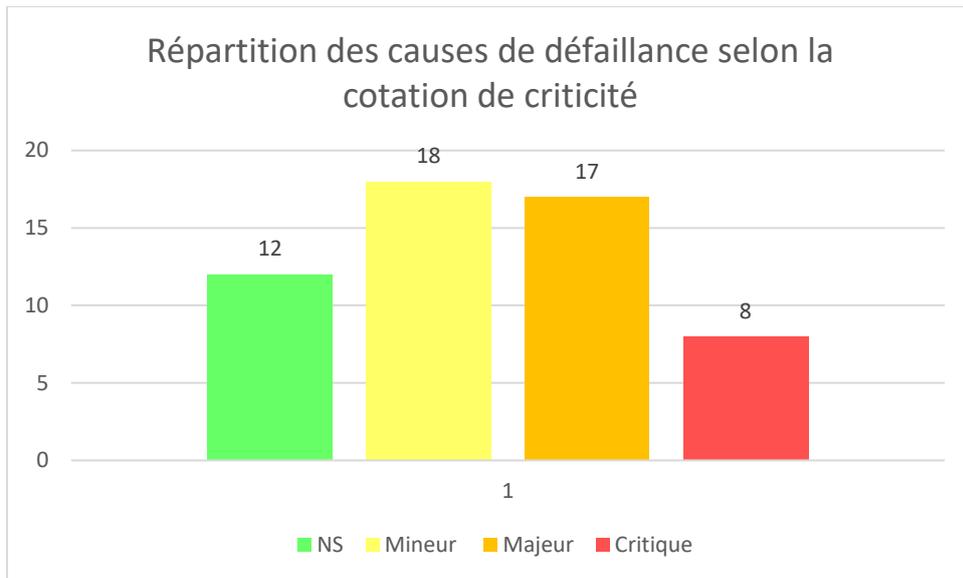


Figure 22: Répartition graphique des modes de défaillance selon la cotation de criticité

4.3.3. Répartition des nombres de criticité des cause de défaillance en fonction des points critiques

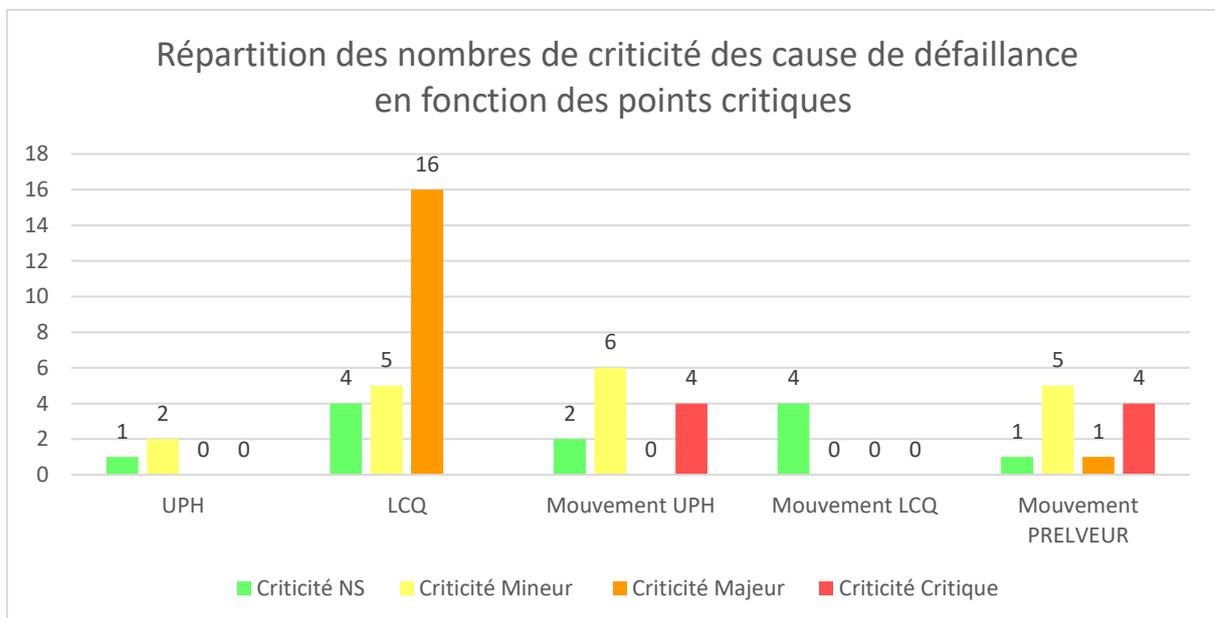


Figure 23: Répartition graphique des nombres de criticité des cause de défaillance en fonction des points critiques

4.3.4. Répartition de nombre des cause de défaillance selon les 5M

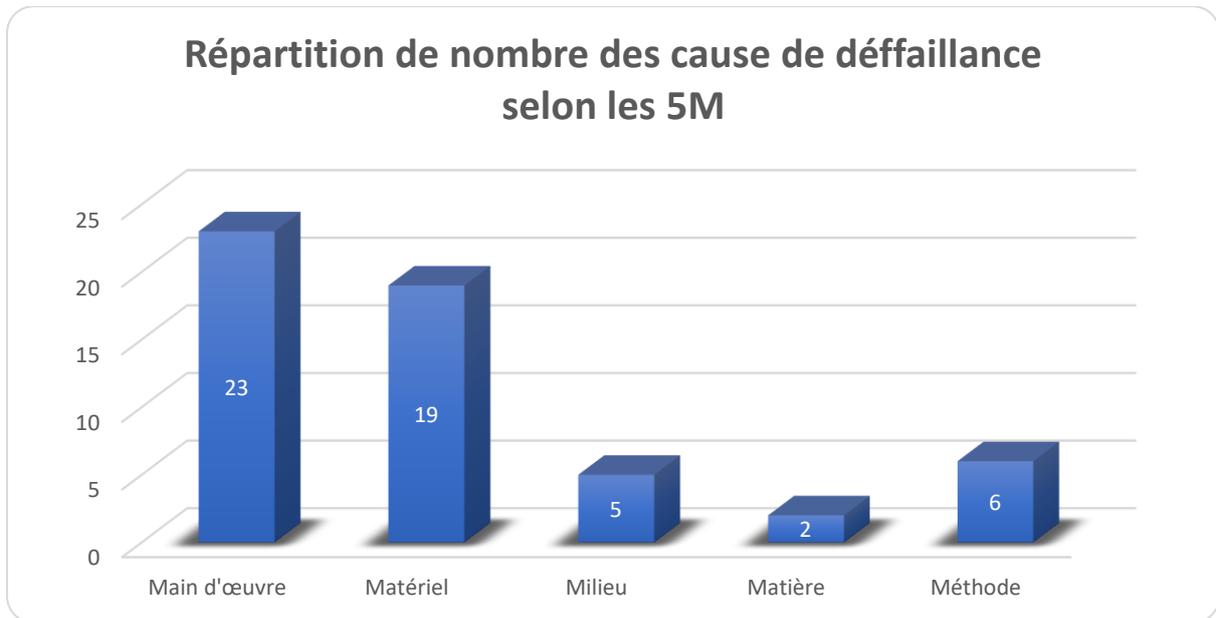


Figure 24: Répartition graphique de nombre des cause de défaillance selon les 5M

4.3.5. Répartition de la criticité des causes de défaillance selon les 5M avant et après CAPA

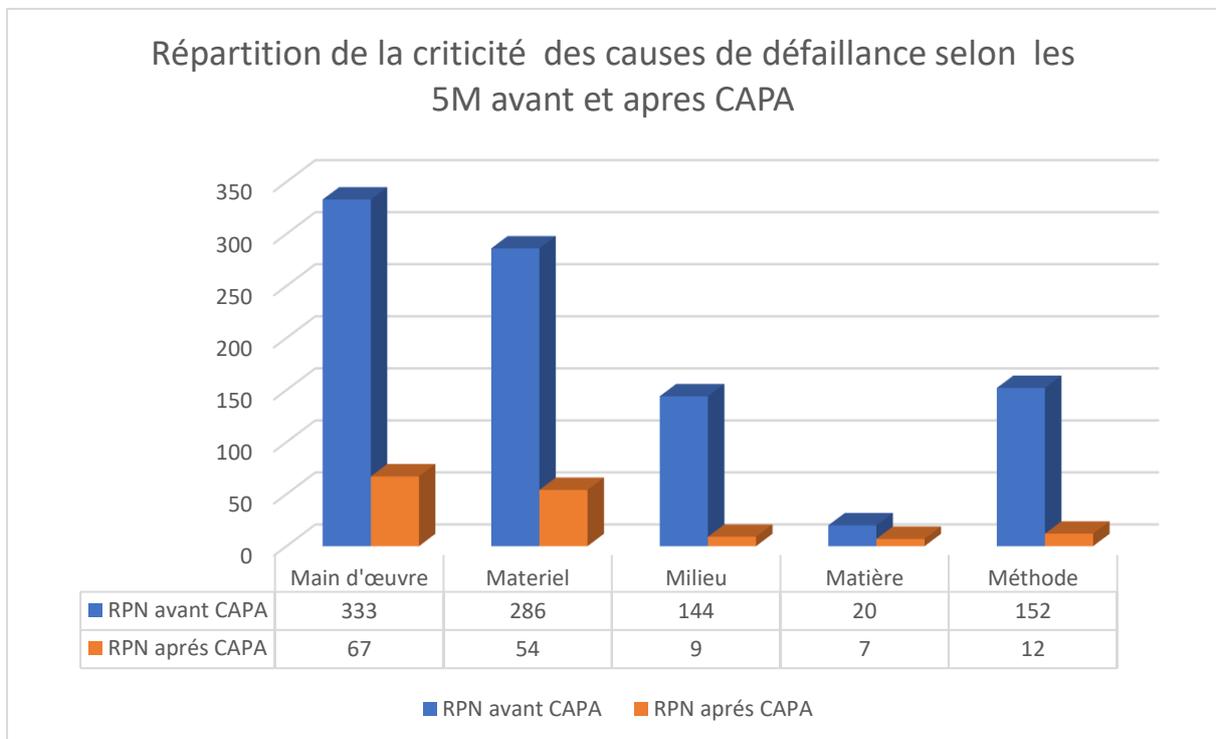


Figure 25: Répartition graphique de la criticité des causes de défaillance selon les 5M avant et après CAPA

4.3.6. Répartition de la criticité des causes de défaillance selon les points critiques

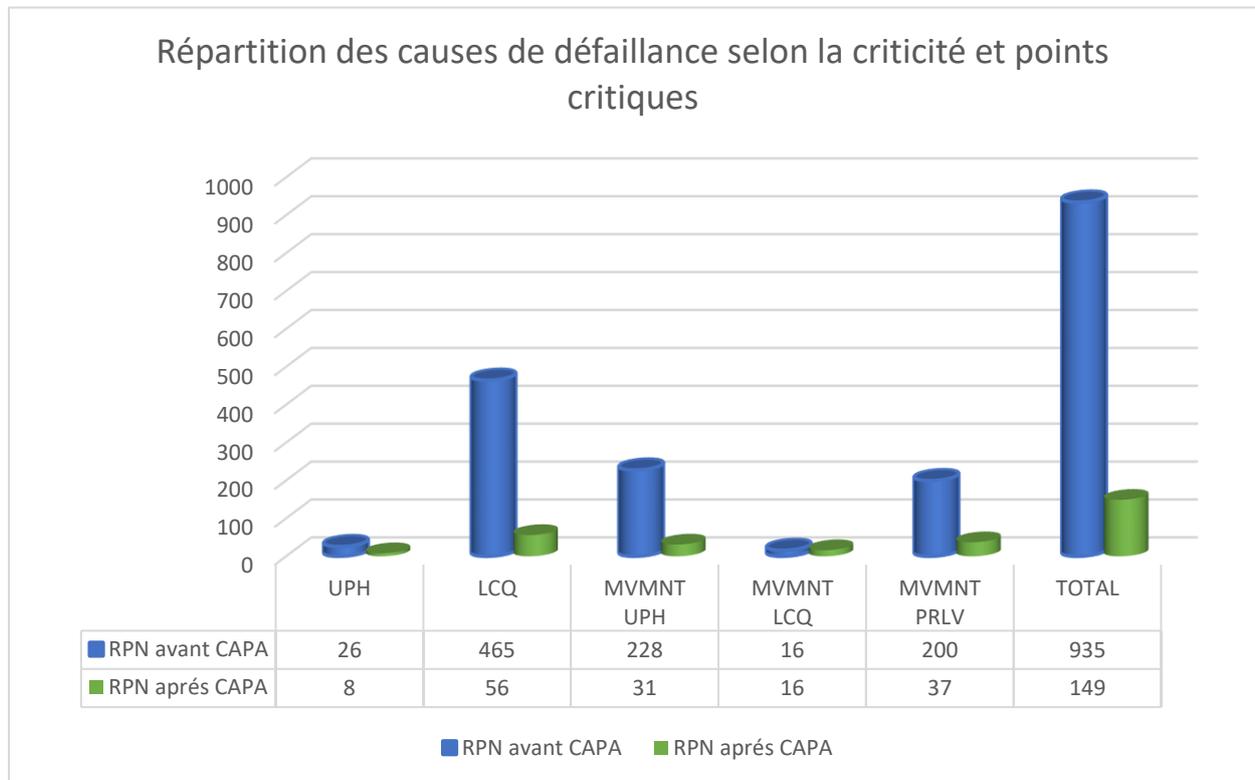


Figure 26: Répartition graphique de la criticité des causes de défaillance selon les points critiques

4.3.7. Répartition de la criticité des causes de défaillance en fonction des points critiques selon les 5M et les points critiques avant et après CAPA

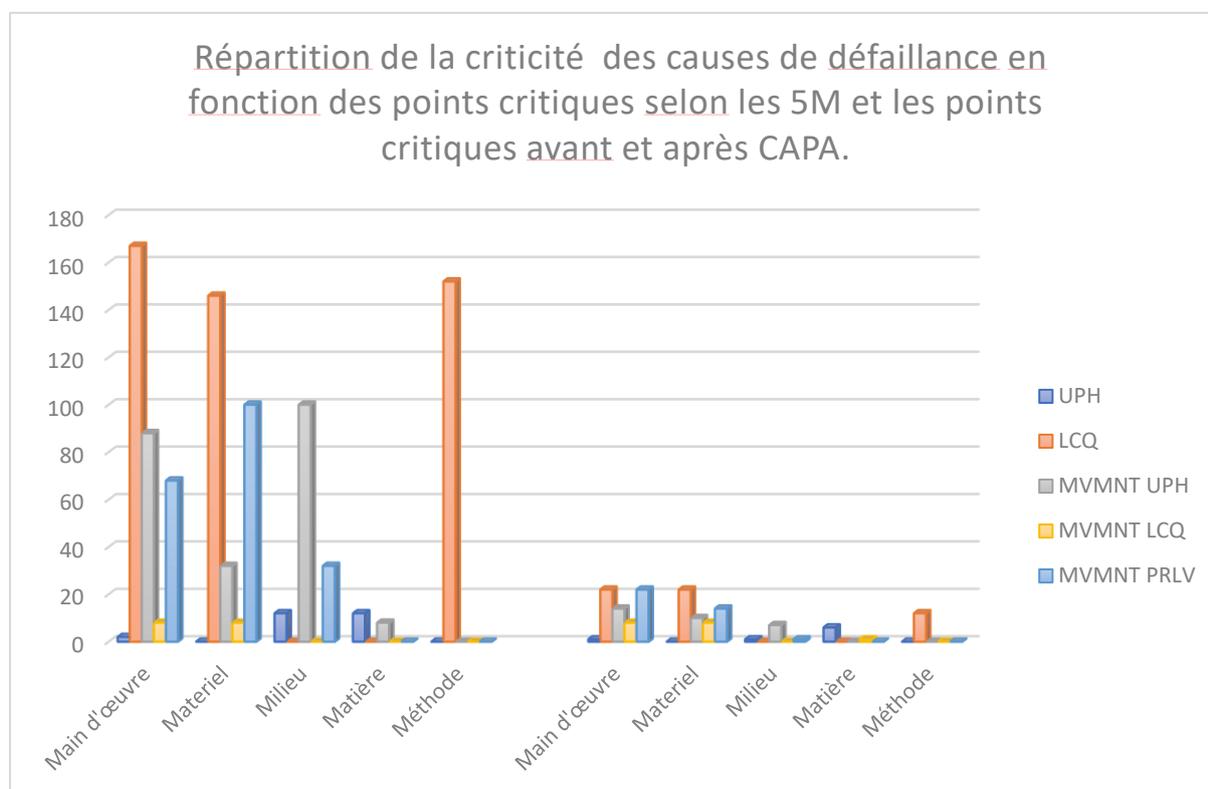


Figure 27: Répartition de la criticité des causes de défaillance en fonction des points critiques selon les 5M et les points critiques avant et après CAPA.

5. Discussion

Notre étude se concentre sur l'analyse des risques de contamination, en particulier la contamination particulière entre les produits hormonaux et d'autres produits, l'environnement et le personnel. Nous nous intéressons plus spécifiquement à la contamination causée par les contraceptifs. La décision de limiter l'étude à une seule source de produits, conditionnés sur une seule ligne de production, a été prise par la directrice de l'Assurance Qualité. Cette décision est justifiée par l'OEB élevée des oestro-progestatifs et le temps nécessaire pour chaque étude détaillée et multidisciplinaire de chaque point critique. En réalité, ce travail pourrait servir de point de départ pour des recherches futures sur d'autres types de médicaments et d'autres lignes de production.

L'analyse des risques qualité en se basant sur la méthode AMDEC constitue la procédure appliquée dans la stratégie de l'unité dans le cadre de l'amélioration continue de la qualité. Elle est mise en place au niveau du site de conditionnement et approuvée par le service Assurance Qualité.

5.1. Causes de défaillances relevés

Au total, 55 causes de défaillances ont été détectées durant la vie des oestroprogestatifs dans l'entreprise. C'est une liste non exhaustive car il risque d'y avoir d'autres modes de défaillance non détectés par l'équipe de travail.

Selon la Figure 21 donnant la répartition des causes de défaillance selon les points critiques de contamination, nous observons que les causes de défaillance détectées ne sont pas uniformément réparties tout au long de la vie des produits contraceptifs. D'ailleurs, il y a une nette différence entre les taux des causes de défaillance détectées lors de manipulation de produits (UPH ET LCQ) où au Laboratoire contrôle qualité révèle plus de risques [45% de la totalité des risques détectés (25 causes)] par rapport à l'UPH [6 % de la totalité des risques détectés (03 causes)].

Cette différence de répartition des risques est justifiable et logique vu que dans LCQ le produit passe par plusieurs appareils différents, le produit, étant à l'état vrac, influence ces derniers. De plus, ce processus présente plus de complexité par rapport au conditionnement.

Les causes de défaillance en relation avec les mouvements de personnels sont plus élevées avec un pourcentage de 49 % (27 Causes), ceci s'explique par le fait que le personnel est mobile et change de place ; avec le pourcentage de mouvement de personnels de 14UPH et de préleveur le plus élevées avec un pourcentage de 22% (12causes) et 20 % (11 causes) successivement du moment que ces deux dépendent pratiquement de la main d'œuvre, en plus, ils sont toujours en contact avec le produit vrac et ils ont un grand champ de mouvement.

5.2. Criticité des causes de défaillances relevés

Nous avons procédé dans un deuxième temps au calcul de la criticité de toutes les causes de défaillance détectées au sein des laboratoires et ce, en se référant aux grilles de notation de la sévérité, la fréquence et la détectabilité pré établies par les responsables de l'Assurance Qualité de Laboratoire.

Etant donné que ces grilles de cotation ont été élaborées pour tout type d'analyse de risques AMDEC et non spécifiquement pour la nôtre, elles peuvent avoir un impact sur la cotation réelle de la criticité des modes de défaillance détectés.

Sur les 55 causes de défaillance recensés, nous avons selon la Figure 22 :et 23

- 12 causes de défaillance classées comme risques Non Significatif où aucune action n'est nécessaire.
- 18 causes de défaillance classée comme risques Mineurs nécessitant la planification de plans d'actions non prioritaires, on les trouve repartis sur les points critique avec absence total lors de mouvement de personnel du LCQ. Cependant, il est toujours possible d'élaborer un système de monitoring pour réduire le score de la criticité.
- 17 causes de défaillance classés comme risques Majeurs ; ils sont tous situés au niveau de laboratoire contrôle qualité nécessitant la planification de plans d'actions afin de les corrigés et/ou de les atténués au maximum.
- 8 Causes de défaillance constituant un risque Critiques reparti entre les deux points : mouvement personnel UPH et mouvement de préleveur avec 4 risque pour chaque point critique et donc nécessitant la planification de plans d'action immédiate à entreprendre. Cela est justifié par le problème de conception opposée au exigences GMP qui engendre la majorité des ces causes.

De ces résultats, nous constatons que Laboratoire Contrôle qualité comporte la majorité des risques Majeur (16 risques de défaillance) ce qui confirme que c'est le milieu le plus critique; et que les points de mouvements de personnels de l UPH et le préleveur comporte les deux la moitié des risques Critiques (4 risque de défaillance dans chacune), ce qui confirme qu'elles sont les étapes la plus critiques.

5.3. Causes de défaillances et 5M

Nous avons pris la décision de coupler la méthode AMDEC, adoptée dans notre cas pour analyser les risques contamination particulière, avec une deuxième méthode dite des 5M afin de pouvoir caractériser les modes de défaillance en fonction de leur causes possibles appartenant aux catégories suivantes : Main d'œuvre, Matériel, Matière, Milieu et Méthode.

D'après les résultats de cette analyse (figure 24), nous avons constaté que parmi les causes de défaillance détectées, 23 sont liées à la main d'œuvre. Cela peut être expliqué par la difficulté de maîtriser le facteur humain vu l'importance de son rôle dans l'exécution et la réalisation des différentes tâches (opérateur, équipe de maintenance, analystes de LCQ, préleveur,). Ces résultats démontrent la nécessité d'élaborer des réunions de formation et de sensibilisation périodiques pour tout le personnel impliqué tout en veillant au respect des BPF.

La deuxième cause des défaillances détectées est représentée par le matériel utilisé avec 19 causes de défaillance. Ce résultat nous incite à dédier du matériel pour les contraceptifs permettant la prévention de contaminations particulières.

La méthode est classée en troisième position comme cause probable de ces six (6) défaillances. Ce chiffre est dû à l'absence de quelques MOP ou une partie ne sont pas détaillées ou absence de logbook.

La quatrième cause revient au milieu avec 5 causes de défaillances liés à un défaut de conception GMP /HSE. Ce chiffre réduit est dû à la présence d'unités des produits hormones séparées des autres unités.

La matière représente la moindre source des causes avec 2 causes de défaillances cela est expliqué par la protection des matières par des différents emballages de plusieurs couches qui permet de prévenir leur exposition accidentelle.

5.4. Mise en place d'actions correctives et préventives

Pour chaque facteur à risque critique, majeur ou mineur et même non significatif détecté, des actions sont à mettre en place : il s'agit des CAPA. Le but de ces mesures est de ramener le risque à un niveau acceptable, et donc de tendre le plus possible vers un niveau de risque faible. Parfois, des facteurs à risque non significatif ne font pas l'objet de CAPA, ils sont acceptés tels quels mais restent sous surveillance.

Dans notre cas, nous avons détecté cinquante-cinq (55) causes de défaillance : huit (8) causes de risques critiques, dix-sept (17) majeurs, dix-huit (18) mineurs et douze (12) non significatifs.

Le Tableau 9 présente les mesures qui ont été prises pour les facteurs de risque critiques majeurs et mineurs. Comme certains facteurs ne sont pas directement gérés par le service AQ, les actions à mettre en place ont été déléguées au service responsable.

Tableau CAPA est dans l'Annex

Parmi les actions entreprises pour prévenir les risques dont la cause principale est liée au facteur humain, nous citons :

- Former et évaluer le personnel.
- Création d'un MOP d'utilisation et entretien des Hottes en précisant l'interdiction de changement des paramètres des hottes par le personnel du laboratoire.

Ces mesures doivent être revues périodiquement afin de s'assurer de la qualification du personnel et donc de la réduction de l'occurrence des risques qui en découlent.

Quant aux causes liées au matériel, nous y avons remédié par :

- L'ajout au MOP du quelque appareilles que cet appareil est dédié aux produits hormones et l'ajout à la SOP d'étiquetage l'identification des équipements dédiés.
- Création d'un MOP de maintenance préventive afin de vérifier la conformité des filtres à une fréquences déterminé et l'enregistrer sur un logbook ou un formulaire.
- De dédier une hottes aux produits hormonaux en la mentionnant aux documents adéquats.
- Utilisation du matériel dédié et ou jetable selon le MOP prélèvement du vrac.

Parmi les solutions proposées pour réduire les risques liés au milieu, nous trouvons :

- Création d'un couloir de passage des vestiaires vers le conditionnement primaire.
- Création d'un SAS de réception des AC II aire et transfert PF.
- Création d'un couloir de passage de préleveur du vestiaire vers la salle de prélèvement via un SAS.
- Création d'un couloir de passage entre la laverie et le conditionnement primaire muni d'un box spécifique pour le dépôt du matériel sale.

Nous sommes également intervenus pour diminuer les risques liés à la matière en :

- Le transfert des fûts vrac se fait par des transpalettes.

Enfin, les risques relevant de la méthode ont pu être réduits suite à la revue systématique :

- Détailler des MOP qui ont besoin de plus d'informations.
- Création d'un document interne qui englobe tous les équipements dédiés aux produits hormones.
- Créer un MOP d'utilisation et entretien et un log book d'utilisation et entretien pour les matériaux qui ne les présentés pas.
- Création d'un MOP de maintenance préventive afin de vérifier la conformité des filtres à une fréquence déterminée et l'enregistrer sur un logbook ou un formulaire.

L'application de l'ensemble des mesures citées ci-dessus a permis une amélioration de la détectabilité des défaillances avec une nette réduction de leur occurrence ayant pour conséquence la diminution de la criticité des risques recensés.

5.4.1. Criticité des causes de défaillances avant et après CAPA relevés

Après l'application des actions correctives et d'après l'expérience des membres de groupe de travail, nous avons cité les nouvelles valeurs de criticité si les actions correctives proposées seraient appliquées. Le risque critique est passé de 14% à 0%, le risque majeur est passée de 31% à 0%, donc par l'application de ces méthodes, nous pourrions éviter tous les risques critiques et majeurs qui ont un impact critique sur le personnels environnement et autre produit que les contraceptifs. Le risque mineur est passé de 33% à 5% donc il y'a une diminution, le risque non significatif est passé de 22% à 95% donc il y'a une augmentation qui est logique suite à la diminution des risques critiques majeurs et mineurs. Le calcul de la criticité a été réalisé en se basant sur les grilles de cotation dont l'occurrence et la détectabilité sont diminuées dans des cas jusqu'à 1 par l'application des méthodes préventives et correctives comme dans le cas de non-respect du MOP de nettoyage de la verrerie la détectabilité était 4 et la fréquence était 2. Même concernant la sévérité avec l'application des actions correctives ou préventives, la cotation va démunie car le risque ne présente pas une gravité de contamination comme dans le même cas cité la sévérité était 2 mais avec ces actions correctives et préventives :

- Dédier le matériel (Verrerie) utilisé pour les produits hormonaux en précisant aux documents adéquat le cheminement du matériel,
- Le stockage du matériel sale et propre et que le nettoyage du matériel utilisé pour les hormones se fait séparément de la verrerie utilisée pour les produits non-hormones
- Former l'agent de surface

- Créer un logbook de la verrerie.

La détectabilité de mode défaillance la fréquence des cause et la sévérité des effets va diminuer.

5.4.2. RPN des causes défaillance

Nous allons essayer de présenter les résultats de notre recherche pour chaque étape des étapes critique :

- Unités des produits hormones : l'équipe avec le personnel de cette étape ont déterminé trois échecs potentiels qui sont des effets sur la contamination de locale et exposition de personnels aux produit hormones, ce qui signifie que le niveau de qualité est bas, et le niveau de risque était de couleur jaune majoritairement qui est un niveau mineur. Le degré de (RPN) était de 26, mais après la mise en œuvre des améliorations requises, le degré de (RPN) est tombé à 8 degrés, soit une amélioration de 69%. La couleur vert est la couleur principale, avec le niveau le plus bas.

- Laboratoire contrôle qualité : l'équipe avec les analystes ont identifié vingt-cinq cas d'échec potentiel qui conduisent à un risque élevé de qualité. Le degré de (RPN) était de 465, le degré le plus élevé de risque calculé dans cette étape (la couleur orange indiquant un niveau de risque majeur). Après la mise en œuvre des améliorations continues, le degré de (RPN) est tombé à 56 degrés, avec une amélioration de 88%. La couleur est passée d'orange au vert.

- Mouvement de personnels UPH : douze risques ont été identifiés, mais avec quatre risque critique et la majorité des risque mineurs. Le degré de (RPN) était de 228 et représenté en couleur verte, mais après les améliorations, le degré de (RPN) est tombé à 31 degrés, avec une amélioration de 86%.

- Mouvement personnels de LCQ : quatre cas potentiels d'échec ont été identifiés, mais avec des risques non significatif. La couleur était verte on n'a pas mis d'action corrective ou préventive le risque est accepté., le degré de (RPN) est de 16 degrés, avec une amélioration de 0%.

- Mouvement de préleveur : onze cas d'échec ont été identifiés, mais avec quatre risques critiques et cinq mineurs des risques moyens. La couleur était rouge pour les risque critique. Après les améliorations et la formation des travailleurs, le degré de (RPN) est tombé à 149, avec une amélioration de 81%.

En totalité le RPN totale était 935 degré et après la mise en place des actions corrective et préventives le RPN sera 149 degré avec une amélioration de 84%.

Les résultats montrent une amélioration globale de la qualité et de la sécurité des médicaments, avec une réduction de 3189 degrés de risque, soit une amélioration de 62,2%.

6. Evaluation de la méthode AMDEC utilisée

Les résultats obtenus après l'application de la méthode AMDEC pour analyser le risque de contamination due aux contraceptifs dans l'environnement et à d'autres produits que les contraceptifs et le personnel dans un laboratoires algériens nous ont confortés dans notre choix, car cette méthode est un outil à double intérêt.

Elle permet, d'une part, une analyse qualitative qui, à partir d'une étude fonctionnelle du processus ciblé, permet de détecter tous les modes de défaillance ayant la possibilité de produire une contamination particulière, d'identifier les causes possibles et de répertorier les effets générés.

D'autre part, elle assure une analyse quantitative en estimant la criticité de chaque mode de défaillance qui servira de moyen pour hiérarchiser les risques et ainsi décider des actions prioritaires.

De plus, cette méthode, simple et facile à mettre en œuvre, permet de formaliser des problèmes déjà rencontrés mais non encore circonscrits dans un site de production. Elle s'inscrit dans le cadre de l'amélioration continue de la qualité au sein des laboratoires.

En réalisant notre étude AMDEC, nous avons constaté la nécessité d'une équipe de travail pluridisciplinaire et des ressources humaines nécessaires à sa constitution.

De plus, l'AMDEC ne peut être considérée comme exhaustive car elle n'englobe que les défaillances détectées par l'équipe de travail, avec la possibilité que d'autres défaillances non détectées existent.

Lors de la création des tableaux AMDEC, nous avons observé la présence de plusieurs causes et effets pour un mode de défaillance donné, et inversement - c'est-à-dire que plusieurs défaillances peuvent avoir la même cause ou conséquence.

Cela met en évidence la limite de l'AMDEC, qui ne permet pas de combiner la criticité de plusieurs modes de défaillance et d'avoir ainsi une vision plus globale.

De plus, si deux modes de défaillance surviennent en même temps, ils ne peuvent pas être croisés selon l'AMDEC, d'où l'intérêt de la coupler avec une autre méthode complémentaire.

Étant donné que l'application de l'AMDEC au cours de notre étude a été exécutée à un moment précis et figé, les résultats obtenus ne sont pas fiables en permanence. Il est donc indispensable de répéter l'analyse périodiquement, surtout en cas de modification de la ligne de conditionnement.

CONCLUSION

En conclusion, Comme toute activité industrielle, la production pharmaceutique est soumise à de nombreux risques, ce qui nécessite l'intégration d'un système de gestion des risques robuste et rigoureux dans l'assurance qualité. Cela permet de garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité des produits pharmaceutiques tout au long de leur cycle de vie, car ils sont destinés à un groupe spécifique de consommateurs.

L'utilisation d'outils de gestion des risques, tels que ceux définis dans l'ICH Q9, permet de contrôler les risques survenant au cours de la fabrication des produits pharmaceutiques.

La gestion des risques, en particulier la gestion des risques de contamination, est une partie essentielle du processus de fabrication des produits pharmaceutiques. Son importance s'est considérablement accrue au fil des ans. La mise en place d'un système d'évaluation des risques et de gestion de la qualité lors de la conception des installations et tout au long du cycle de vie du médicament est essentielle pour maîtriser ce risque.

Notre étude avait comme objectif d'analyser le risque de contamination croisée plus précisément contamination particulière entre les produits hormones et les autres produits, environnement et personnel. Pour atteindre cet objectif une analyse du processus a été effectuée pour identifier les modes de défaillance, leurs causes et leurs effets sur la qualité des produits non hormonaux, la sécurité du personnel et même la réputation de l'entreprise. La gravité, la fréquence et la détectabilité ont été évaluées pour déterminer le risque de chaque mode de défaillance, ce qui permet de classer les risques et de hiérarchiser les mesures correctives ou préventives. Une fois ces mesures mises en place, une réévaluation du risque est nécessaire pour évaluer l'efficacité de l'intervention. Le partage des données et des résultats entre les membres de l'équipe à chaque étape de l'étude a permis d'assurer la traçabilité et une prise de décision rapide.

L'analyse des risques par la méthode AMDEC, telle qu'elle a été démontrée dans notre étude, montre à quel point cette méthode est simple et efficace. Elle peut être utilisée dans n'importe quel site industriel. Les résultats de l'analyse quantitative montrent que toutes les défaillances détectées sont maîtrisées, ce qui répond à l'objectif principal fixé au départ.

Enfin, nous suggérons d'effectuer la dernière étape de la gestion des risques, à savoir la revue des risques après la mise en œuvre des mesures correctives et préventives proposées. Une autre

méthode de gestion des risques, telle que l'analyse des risques et des points de contrôle critiques (HACCP), peut être appliquée pour examiner plus en détail le même risque.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

1. Kaâda DE. Correspondant au 29 juillet 2018.
2. Coudert P. Sources actuelles et futures des médicaments. Médicaments et produits pharmaceutiques [Internet]. août 2020 [cité 18 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/doi/10.51257/a/v2/pha1005>
3. Médicaments pour diagnostic - Divers [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/medicaments/classe/divers/medicaments-pour-diagnostic>
4. Qu'est-ce que les soins palliatifs ? - Traitements [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Soins-palliatifs>
5. Définition curatif [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/curatif>
6. PROPHYLAXIE - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/prophylaxie/>
7. Boulanger T. Les Formes Pharmaceutiques et les voies d'administration.
8. Research C for DE and. Prescription Drugs and Over-the-Counter (OTC) Drugs: Questions and Answers. FDA [Internet]. 25 avr 2019 [cité 18 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/frequently-asked-questions-popular-topics/prescription-drugs-and-over-counter-otc-drugs-questions-and-answers>
9. GUIDE DE STAGE DE PRATIQUE PROFESSIONNELLE EN OFFICINE.pdf.
10. VIDAL [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Les différentes formes de médicaments. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html>
11. American Addiction Centers [Internet]. [cité 15 juill 2023]. Drug Scheduling & Classifications (List of Schedule I-V Controlled Drugs). Disponible sur: <https://americanaddictioncenters.org/prescription-drugs/classifications>
12. VIDAL [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Génériques et médicaments biosimilaires : médicaments biosimilaires. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/generiques-et-medicaments-biosimilaires-medicaments-biosimilaires-id13307.html>
13. Les médicaments orphelins [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-orphelins>
14. Hilal-Dandan R, Brunton L, Goodman LS. Goodman and Gilman Manual of Pharmacology and Therapeutics, Second Edition. McGraw Hill Professional; 2014. 1218 p.

15. Contraception | CDC [Internet]. [cité 15 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/index.htm>
16. VIDAL [Internet]. [cité 15 juill 2023]. La contraception orale ou « pilule ». Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/contraception-feminine/contraception-comprimes-pilule.html>
17. Courtil JC. Les origines de la médecine dans la Lettre 95 à Lucilius de Sénèque : une construction morale de l’histoire médicale. Pallas Revue d’études antiques [Internet]. 17 juin 2021 [cité 18 juill 2023];(116):141-59. Disponible sur: <http://journals.openedition.org/pallas/21444>
18. Virk Z. Muslim Contribution to Pharmacy.
19. Contributions of Scholars from the Muslim Civilisation to Pharmacology - Muslim Heritage Muslim Heritage [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://muslimheritage.com/contributions-to-pharmacology/>
20. Masic I, Skrbo A, Naser N, Tandir S, Zunic L, Medjedovic S, et al. Contribution of Arabic Medicine and Pharmacy to the Development of Health Care Protection in Bosnia and Herzegovina - the First Part. Med Arch [Internet]. oct 2017 [cité 18 juill 2023];71(5):364-72. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5723183/>
21. The Islamic Roots of Modern Pharmacy - AramcoWorld [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.aramcoworld.com/Articles/May-2016/The-Islamic-Roots-of-Modern-Pharmacy>
22. Nioré J. L’histoire de la pharmacie.
23. De Vos P. The Past and Future of Early Modern Pharmacy History. hopp [Internet]. 2019 [cité 19 juill 2023];61(3-4):154-9. Disponible sur: <https://hopp.uwpress.org/lookup/doi/10.3368/hopp.61.3-4.154>
24. Chauveau S. Les origines de l’industrialisation de la pharmacie avant la Première Guerre mondiale. hes [Internet]. 1995 [cité 19 juill 2023];14(4):627-42. Disponible sur: https://www.persee.fr/doc/hes_0752-5702_1995_num_14_4_1794
25. Le Top 10 de l’industrie pharmaceutique 1/2 : les groupes américains [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://thegoodlife.fr/top-10-industrie-pharmaceutique-groupes-americains/>
26. Mr M, S M, R DC. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. Vascular pharmacology [Internet]. févr 2019 [cité 19 juill 2023];113. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391545/>
27. ENTREPRISES ET MARCHÉS DU MÉDICAMENT EN EUROPE OCCIDENTALE DES ANNÉES 1880 À LA FIN DES ANNÉES 1960 on JSTOR [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.jstor.org/stable/23613248>

28. War and Change in the Pharmaceutical Industry: a Comparative Study of Britain and France in the Twentieth Century | Cairn.info [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-entreprises-et-histoire-2004-2-page-64.htm>
29. George Washington University [Internet]. 2019 [cité 19 juill 2023]. Pharmaceutical Industry Trends. Disponible sur: <https://healthcaremba.gwu.edu/blog/pharmaceutical-industry-trends/>
30. pharmaphorum [Internet]. [cité 19 juill 2023]. A history of the pharmaceutical industry. Disponible sur: https://pharmaphorum.com/read/a_history_of_the_pharmaceutical_industry
31. Zarros A, Tansey T. Editorial: Pharmaceutical Innovation After World War II: From Rational Drug Discovery to Biopharmaceuticals. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2019 [cité 19 juill 2023];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669231/>
32. Trouvin JH. L'évolution de l'expertise sur le médicament. *Les Tribunes de la sante* [Internet]. 3 août 2010 [cité 19 juill 2023];27(2):61-78. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-les-tribunes-de-la-sante1-2010-2-page-61.htm>
33. Monaco V. Le thalidomide: histoire et actualité.
34. Next in pharmaceutical: Future of the pharmaceutical industry: PwC [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.pwc.com/us/en/industries/pharma-life-sciences/next-in-pharma-trends.html>
35. Progress in biopharmaceutical development - PMC [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6749944/>
36. Rapid growth in biopharma: Challenges and opportunities | McKinsey [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/rapid-growth-in-biopharma>
37. Natural products in drug discovery: advances and opportunities | *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41573-020-00114-z>
38. Addressing Growing Healthcare Demand | Bayer Global [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.bayer.com/en/investors/pharmaceutical-industry-megatrends>
39. WHO_VSQ_97.01_fre.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2023]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.01_fre.pdf?sequence=1
40. Research C for DE and. FDA. FDA; 2023 [cité 19 juill 2023]. Guidances | Drugs. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>
41. EMA. European Medicines Agency. [cité 15 juill 2023]. European Medicines Agency. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en>

42. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ich.org/>
43. International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) | European Medicines Agency [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-initiatives/international-council-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use>
44. ISO [Internet]. 2023 [cité 19 juill 2023]. ISO - International Organization for Standardization. Disponible sur: <https://www.iso.org/home.html>
45. ISO [Internet]. [cité 15 juill 2023]. ISO - Standards. Disponible sur: <https://www.iso.org/standards.html>
46. ANPP – Agence Nationale des Produit Pharmaceutique [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://anpp.dz/>
47. ANPP – Algerac [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://algerac.dz/en/anpp/>
48. Larousse É. Définitions : qualité - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/qualit%C3%A9/65477>
49. Qualité : Définition simple et facile du dictionnaire [Internet]. 2022 [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.linternaute.fr/dictionnaire/fr/definition/qualite/>
50. qualité - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/qualite>
51. ISO 9001-2008.pdf [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <http://emtici.co.in/ISODOC/ISO%209001-2008.pdf>
52. ICH_Q9-R1_Document_Step2_Guideline_2021_1118.pdf [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9-R1_Document_Step2_Guideline_2021_1118.pdf
53. Approche historique de la qualité - VDIC [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.vdic.eu/approche-historique-de-qualite/>
54. Ammar H. HISTORIQUE DE LA QUALITE.
55. L'évolution Du Concept de La Qualité | PDF | Management de la qualité | Business [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.scribd.com/document/497721238/L-evolution-du-concept-de-la-qualite#>
56. Hind AAAOCTHNC. La Gestion de la Qualité des Services Qualité du support physique et impact sur la qualité perçue. Mémoire pour l'obtention de la licence en sciences économiques - -2006 2005 [cité 19 juill 2023]; Disponible sur: <https://wikimemoires.net/2009/11/levolution-de-la-qualite-def-4-dimensions/>

57. Qualité: L'âge du contrôle .. Tout sur l'entreprise ... [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.performancezoom.com/qualite-age-controle.html>
58. Gratacap A, Médan P. Chapitre 6. Le management intégré de la qualité. Management Sup [Internet]. 2013 [cité 19 juill 2023];4:319-90. Disponible sur: <https://www.cairn.info/management-de-la-production--9782100587445-page-319.htm>
59. (PDF) Le projet de certification ISO 9002 : aide au choix et caractérisation des différentes démarches [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/325336245_Le_projet_de_certification_ISO_9002_aide_au_choix_et_caracterisation_des_différentes_démarches
60. Anjaneyulu Y, Marayya R. Quality assurance and quality management in pharmaceutical industry. Hyderabad: Pharma Book Syndicate; 2005. 360 p.
61. Warren G. Quality by Design (QbD) Overview.
62. The QbD Column: Overview of Quality by Design - JMP User Community [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://community.jmp.com/t5/JMP-Blog/The-QbD-Column-Overview-of-Quality-by-Design/ba-p/30583?code=fr-FR>
63. iso-9001.fr [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Les outils de la qualité. Disponible sur: <https://iso-9001.fr/outils-qualite>
64. Larousse É. Définitions : risque - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/risque/69557>
65. ISO Guide 73:2009(fr), Management du risque — Vocabulaire [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:guide:73:ed-1:v1:fr>
66. Botet J. Quality Risk Analysis: Value for Money in the Pharmaceutical Industry. In: Banaitiene N, éditeur. Risk Management - Current Issues and Challenges [Internet]. InTech; 2012 [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/risk-management-current-issues-and-challenges/quality-risk-analysis-value-for-money-in-the-pharmaceutical-industry>
67. Lardy-Vella C. Infographie : 10 risques qui pèsent sur votre entreprise - Codeur Blog [Internet]. Codeur.com. 2018 [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.codeur.com/blog/infographie-risques-entreprise/>
68. Baseline Guide Volume 7: Risk-Based Manufacture of Pharma Products (Second Edition) [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://guidance-docs.ispe.org/Baseline-Guide-Volume-7-Risk-Based-Manufacture-of-Pharma-Products/>
69. GLC Europe [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Quality Risk Management (QRM) in Pharmaceutical Industry - GLC Europe Blogs. Disponible sur: <https://glceurope.com/blog/quality-risk-management-qrm-in-pharmaceutical-industry>
70. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://ich.org/page/q9-briefing-pack>

71. Eudralex Volume 3 ICH Q9 Quality risk management - ECA Academy [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/eudralex-volume-3-ich-q9-quality-risk-management>
72. Katz P, Campbell C. FDA 2011 Process Validation Guidance: Process Validation Revisited.
73. Rodríguez Pérez J. Quality risk management in the FDA-regulated industry. Second edition. Milwaukee, Wisconsin: ASQ Quality Press; 2017. 338 p.
74. Landy G. AMDEC: guide pratique. 2e éd. La Plaine-Saint-Denis: AFNOR; 2007.
75. (PDF) Quality Risk Management in Pharmaceutical Industry: A Review [Internet]. [cité 16 juill 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/263657626_Quality_Risk_Management_in_Pharmaceutical_Industry_A_Review
76. Nutrition C for FS and A. Food Defect Levels Handbook. FDA [Internet]. 25 janv 2022 [cité 19 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/food/ingredients-additives-gras-packaging-guidance-documents-regulatory-information/food-defect-levels-handbook>
77. 20230201-guide-bpf-2022.pdf [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/01/20230201-guide-bpf-2022.pdf>
78. Nutrition C for FS and A. FDA. FDA; 2023 [cité 19 juill 2023]. Chemical Contaminants & Pesticides. Disponible sur: <https://www.fda.gov/food/chemical-contaminants-pesticides>
79. Lindström_IN_pharma_eguide_contamination.pdf [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: https://group.lindstromgroup.com/hubfs/IN%20All%20Files/IN_Pharma_contamination_eGuide/Lindstro%CC%88m_IN_pharma_eguide_contamination.pdf?hsCtaTracking=5308b412-bf26-4e35-baa6-768372c6fc08%7C81f4d764-20ec-4bf6-81d3-5e4bc70d26a2
80. Les grands types de contaminants et vecteurs de la contamination [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ultraproprete.com/dossiers-techniques/contaminants/grands-types-de-contaminants-et-vecteurs-de-la-contamination.html>
81. I. Les facteurs responsables de la contamination par les micro-organismes [BP/MC BL Cours] [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: https://sa.maxime-cruzel.fr/sa_mc_bp_bl/co/facteurs_contamination_mo.html
82. Tréhel C. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique.
83. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.42>
84. 2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps_0.pdf [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-11/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps_0.pdf

85. Tietje C, Brouder A, éditeurs. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cité 19 juill 2023]. p. 1041-53. Disponible sur: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml
86. (PDF) Cross contamination control strategy in multiproduct pharmaceutical manufacturing facilities [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/346981216_Cross_contamination_control_strategy_in_multiproduct_pharmaceutical_manufacturing_facilities
87. Mix Up, Contamination and Cross Contamination in Pharma industry - [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmaguideline.co.uk/mix-up-and-cross-contamination-in-pharmaceutical-industry/>
88. MIT News | Massachusetts Institute of Technology [Internet]. 2020 [cité 19 juill 2023]. Study analyzes contamination in drug manufacturing plants. Disponible sur: <https://news.mit.edu/2020/contamination-drug-manufacturing-plants-0427>

ANNEXE

ANNEXE

Tableau 9:Tableau CAPA

| N° d'action | Description | Cause probable | Action | Type | Responsable d'exécution | Date prévue |
|--------------------|---|---|--|-------------|------------------------------------|--------------------|
| 1 | Chut de fut lors de la livraison du vrac pour le lancement du conditionnement | Mauvaise manutention du fut lourd par le magasinier | Créer un SAS avant le local de réception vrac | AC | Resp, Maint. Exploitation Utilités | 15/11/2023 |
| 2 | | | Préciser à la procédure d'habillement PC07/07 le changement de la blouse après chute de fut vrac | AP | RAQ | 15/08/2023 |
| 3 | Contamination du local du Conditionnement secondaire et SAS | Conception à l'opposé des exigence GMP "Absence d'accès direct de | Créer un couloir de passage entre la laverie et le conditionnement primaire muni d'un box spécifique pour le dépôt du matériels sale | AC | Resp, Maint. Exploitation Utilités | 15/11/2023 |

| | | | | | | |
|---|--|--|---|----|-------------------|------------|
| 4 | blistereing suite transfert du matériel sale du conditionnement primaire à la laverie via le sas blistering et le conditionnement secondaire | conditionnement primaire vers la laverie" | Modifier le mode opératoire du vide de ligne et nettoyage de la blistereuse MG170/03 après finalisation des travaux | AP | Resp. Prod. FS | 15/11/2023 |
| 5 | Présences des traces des particules des produits hormones dans le dissolutest qui entraînent la | Personnel non formé sur la partie entretien du mop "utilisation et entretien du dissolutest " réf : MH159/04 | Former et évaluer le personnel (agent d'entretien et analystes) sur le MOP "utilisation et entretien du dissolutest " réf : MH159/04 après modification | AC | Resp, PH-C | 20/09/2023 |
| 7 | contamination des autres produits non-hormones | Partie entretien du mop "utilisation et entretien du dissolutest " réf : MH159/04 non détaillé | Détailler le MOP "utilisation et entretien du dissolutest " réf : MH159/04 en précisant les produits difficiles à nettoyer | AP | Resp, PH-C | 20/09/2023 |
| 8 | | Équipement non dédié | Ajouter au MOP du dissolutest que cet appareil est dédié aux produits hormones | AC | Resp, PH-C | 20/09/2023 |

| | | | | | | |
|----|--|---|---|----|------------|------------|
| 9 | | | Créer un DI qui englobe tous les équipements dédiés aux produits hormones | AP | Resp, PH-C | 10/12/2023 |
| 10 | | | Ajouter à la SOP d'étiquetage l'identification des équipements dédiés | AP | RAQ | 20/09/2023 |
| 11 | Contamination de la chambre de pesage de la microbalance par les particules hormones | Equipement non dédié | Créer un DI qui englobe tous les équipements dédiés aux produits hormones | AP | Resp, PH-C | 10/12/2023 |
| 12 | | | Ajouter à la SOP d'étiquetage l'identification des équipements dédiés | AP | RAQ | 20/09/2023 |
| 13 | | Non-respect de la partie entretien du MOP utilisation et entretien de la microbalance | Ajouter au log book de la microbalance l'enregistrement et la vérification du nettoyage | AC | Resp, PH-C | 10/10/2023 |

| | | | | | | |
|----|--------------------------------|--|---|----|------------|------------|
| 14 | | Partie entretien du MOP utilisation et entretien de la microbalance non détaillé | Détailler la partie entretien de la microbalance | AC | Resp, PH-C | 10/10/2023 |
| 15 | | Utilisation des spatules non dédiée | Inclure au MOP de nettoyage de la verrerie le nettoyage des ustensiles et préciser que les spatules utilisées pour les échantillons hormones sont dédiées | AP | Resp, PH-C | 15/12/2023 |
| 16 | | Spatule mal nettoyée | Inclure au MOP de nettoyage de la verrerie le nettoyage des ustensiles / dédier les spatules pour les échantillons hormones | AP | Resp, PH-C | 15/12/2023 |
| 17 | | Fiole mal nettoyé, mal séché et non dédié | Dédier les ustensiles et la verrerie pour les échantillons hormones | AC | Resp, PH-C | 15/12/2023 |
| 18 | Contamination du bain ultrason | | Enregistrer le nettoyage sur le logbook réf : LMH21 01/YY | AC | Resp, PH-C | 15/09/2023 |

| | | | | | | |
|----|---|--|--|----|--|------------|
| 19 | | Perte d'équilibre de la fiole qui induit au déversement de l'échantillon | Ajouter le nettoyage du bain ultrason dans le cas de déversement des échantillon au mop "utilisation et entretien de l'ultrason" MH21/06 | AP | Resp, PH-C | 15/09/2023 |
| 20 | Contamination de la hotte suite au dépôt des particules hormones volatiles ce qui induit à la Contamination des | Absence de vérification des filtres dû à l'absence du MOP de maintenance préventive | Créer un MOP de maintenance préventive afin de vérifier la conformité des filtres à une fréquences déterminée et l'enregistrer sur un logbook ou un formulaire | AC | Resp, Maint. Exploitation Utilités | 10/10/2023 |
| 21 | Echantillons non-hormone par des particules hormones / Contamination des échantillon hormones | Diminution du variateur à cause de l'effet sonore de la hotte qui entraine une aspiration réduite des particules | Créer un MOP d'utilisation et entretien des Hottes en précisant l'interdiction de changement des paramètres des hottes par le personnel du laboratoire | AC | Resp, PH-C | 15/11/2023 |
| 22 | par les particules et solvants volatiles (éther,) qui peut entrainer la présence | Diminution du variateur à cause de l'effet sonore de la hotte qui entraine une aspiration réduite des particules | Créer un MOP de maintenance préventive en précisant la vérification du variateur et l'interdiction de changement | AC | Resp, Maint. Exploitation Utilités | 10/10/2023 |

| | | | | | | |
|----|---|--|--|----|------------|------------|
| | des impuretés traduites par des pics indésirables (HPLC) | | des paramètres des hottes par le personnel du laboratoire | | | |
| 23 | (OOE dans les résultats) | Absence d'hotte dédiée pour les produits hormones | Dédier une hottes parmi les trois Hottes aux produits hormonaux en la mentionnant aux documents adéquats | AP | Resp, PH-C | 10/12/2023 |
| 24 | Présence des traces de poudre des comprimés hormones broyés (OEB 5 du produit LEVONORGESTRE L / ETHINYLESTRADIOL) dans le mortier et sur le pilon | Broyeur non dédié | Dédier un broyeur pour les produits hormonaux et la mentionner sur le documents adéquat | AC | Resp, PH-C | 10/12/2023 |
| 25 | Présence des traces de poudre des | Non-respect du MOP de nettoyage de la verrerie réf : MH03/05 | Créer un logbook de la verrerie | AP | Resp, PH-C | 15/12/2023 |

| | | | | | | |
|----|--|--|--|----|------------------------------------|------------|
| 26 | produits hormones sur la verrerie | Méthode de nettoyage non détaillés sur les ustensiles difficilement nettoyable | Dédier le matériel (Verrerie) utilisé pour les produits hormonaux en précisant au documents adéquat le cheminement du matériel, le stockage du matériel sale et propre et que le nettoyage du matériel utilisé pour les hormones se fait séparément de la verrerie utilisée pour les produits non-hormones | AC | Resp, PH-C | 15/12/2023 |
| 27 | | Agent de nettoyage non formé | Former l'agent de nettoyage sur les MOP de gestion et de nettoyage de la verrerie réf : MH03/05 et MH222/02 | AC | Resp, PH-C | 15/12/2023 |
| 28 | Passage des particules hormones lors du déplacement du personnel du conditionnement primaire vers le conditionnement | Défaut de Conception | Créer un couloir de passage des vestiaires vers le conditionnement primaire | AC | Resp, Maint. Exploitation Utilités | 15/11/2023 |

| | | | | | | |
|----|---|--|---|----|--|------------|
| | secondaire via le sas blistering | | | | | |
| 29 | Passage des particules des hormones lors du déplacement du personnel du conditionnement primaire au local laverie | Défaut de Conception | Créer un couloir de passage des vestiaires vers le conditionnement primaire | AC | Resp, Maint. Exploitation Utilités | 15/11/2023 |
| 30 | Passage des particules des hormones du conditionnement primaire vers le magasin au cours de transfert des matériaux en fin de | Présences des traces des particules hormones sur le PVC et ALU | Créer un SAS de réception matière | AC | Resp, Maint. Exploitation Utilités | 15/11/2023 |

| | | | | | | |
|----|--|--|--|----|--|------------|
| | conditionnement primaire | | | | | |
| 31 | Passage des particules des hormones du conditionnement primaire vers le magasin lors de transfert du produit fini | Absence d'un SAS entre le magasin et la ligne hormone | Créer un SAS de réception AC II aire et transfert PF | AC | Resp, Maint. Exploitation Utilités | 15/11/2023 |
| 32 | Passage des particules des hormones de l'UPH vers le réfectoire / transport | Non-respect des règles d'habillement (changement de la tenue en enlevant la combinaison et porter une blouse jetable et le changement du sabot noir en blanc) et d'hygiène (lavement des mains, par personnels des hormones | Prévoir des séance de sensibilisation (talk) sur le port des EPI et les règles d'hygiène | AP | Superviseur HSE | 30/12/2023 |

| | | | | | | |
|----|---|---|---|----|---|------------|
| 33 | Passage des particules des hormones du SAS réception vers | Défaut de conception opposé aux exigences GMP | Créer une salle de prélèvement hormones dotée d'un PSM | AC | Resp, Maint. Exploitation Utilités | 15/11/2023 |
| 34 | conditionnement primaire, SAS conditionnement primaire et | | Créer un couloir de passage de préleveur du vestiaire vers la salle de prélèvement via un SAS | AC | Resp, Maint. Exploitation Utilités | 15/11/2023 |
| 35 | conditionnement secondaire lors de prélèvement de produits vrac | Présence d'une hotte à flux laminaire | Installer un PSM au lieu d'une hotte à flux laminaire | AC | Resp, Maint. Exploitation Utilités/ RCQ | 15/11/2023 |
| 36 | Passage des particules des hormones du SAS réception vers le | Défaut de conception opposé aux exigences GMP | Créer un SAS de réception du VRAC | AC | Resp, Maint. Exploitation Utilités | 15/11/2023 |
| 37 | magasin après prélèvement de produits vrac | | Créer une salle de prélèvement hormones dotée d'un PSM | AC | Resp, Maint. Exploitation Utilités | 15/11/2023 |

| | | | | | | |
|----|---|---|---|----|---|------------|
| 38 | Passage des particules des hormones de l'UPH vers l'unité de fabrication des formes solides et liquides | Utilisation du matériel du prélèvement des hormones pour le prélèvement des autres unités qui peut causer la contamination des futs et articles des lignes sèches et liquides par les particules hormones | Former et évaluer le préleveur sur le MOP "PRELEVEMENT A LA RECEPTION DES PRODUITS VRAC POUR LE CONTROLE QUALITE " réf. : MH94/05 | AC | Resp, PH-C | 30/09/2023 |
| 39 | Passage des particules des hormones de l'UPH vers LCQ | Absence de vérification de l'habillage | Créer une procédure d'inspection avec des fiches d'inspection | AC | Inspecteur AQ | 30/12/2023 |
| 40 | Passage des particules des hormones de l'UPH | Utilisation d'une hotte à flux laminaire lors du prélèvement du vrac | Installer des rideaux d'air au magasin | AC | RHSE / Resp, Maint. Exploitation Utilités | 15/11/2023 |

| | | | | | | |
|----|---|--|--|----|---|------------|
| 41 | vers la cabinet de prélèvement (Usine) | | Installer un PSM pour le prélèvement des hormones | AC | Resp, Maint. Exploitation Utilités/ RCQ | 15/11/2023 |
|----|---|--|--|----|---|------------|

Résumé

L'utilisation d'outils de gestion des risques de l'ICH Q9, peut contribuer à maîtriser les risques liés à la fabrication de produits pharmaceutiques, en particulier la contamination. L'étude réalisée s'est focalisée sur la contamination particulaire entre les produits hormonaux et d'autres produits, l'environnement et le personnel. Des méthodes d'évaluation des risques ont été employées pour évaluer la gravité, la fréquence et la détectabilité de chaque mode de défaillance en vue de les classer et de prendre des mesures correctives ou préventives. La méthode AMDEC a été mise en œuvre et les résultats ont montré que toutes les défaillances détectées ont été efficacement contrôlées pour atteindre l'objectif principal fixé au départ. Le partage des données entre les membres de l'équipe a assuré la traçabilité et a permis une prise de décision rapide.

Mots clés : qualité, contraceptifs, risque, AMDEC, défaillance, analyse

Abstract

The use of ICH Q9 risk management tools can help control risks associated with pharmaceutical manufacturing, particularly cross-contamination. The study focused on particulate cross-contamination between hormonal products and other products, environment, and personnel. Risk evaluation methods were employed to assess the severity, frequency, and detectability of each failure mode in order to classify and implement corrective or preventive measures. The AMDEC/FMECA method was implemented, and the results showed that all detected failures were effectively controlled to achieve the primary objective set at the outset. Data sharing among team members ensured traceability and facilitated quick decision-making.

Keywords: quality, contraceptives, risk, AMDEC/FMECA, failure, analysis.

ملخص

أن يساعد على مراقبة المخاطر المرتبطة بتصنيع المنتجات ICH Q9 يمكن لاستخدام أدوات إدارة المخاطر الخاة بـ الصيدلانية، وخاصة التلوث المتبادل. ركزت الدراسة على التلوث المتبادل الجسيمي بين المنتجات الهرمونية و المنتجات الأخرى، البيئة و العاملين. تم استخدام طرق تقييم المخاطر لتقييم خطورة وتكرار وقابلية الكشف عن كل وضع فشل من

وأظهرت النتائج أن جميع أخطاء الكشف AMDEC أجل تصنيفها وتنفيذ إجراءات تصحيحية أو وقائية. تم تنفيذ طريقة عنها تمت مراقبتها بفعالية لتحقيق الهدف الرئيسي المحدد في البداية. بفضل مشاركة البيانات بين أعضاء الفريق تم ضمان تتبع الأدلة وتمكين اتخاذ القرارات السريعة.

، الفشل، التحليل. AMDEC الكلمات الرئيسية: الجودة، وسائل منع الحمل، المخاطر،