

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Saad Dahlab - Blida

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



*Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme d'État de
Docteur en Pharmacie*

**GESTION DU RISQUE DE CONTAMINATION CROISÉE DANS UNE
INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : CAS PRATIQUE DE MAÎTRISE
DE NETTOYAGE ET DE STOCKAGE DES POINÇONS**

Présenté et soutenu publiquement Juillet 2022 par

-MECHTAOUI Maroua Zahraa

- KHEDDARI Manel

Devant le jury composé de :

- Président : Dr. I.BENGHEZAL Maître assistant en biophysique.*
- Examinatrice : Dr. L.HAKEM Maître assistante en pharmacie galénique.*
- Promotrice : Dr. A.BOUCHEKCHOUKH Maître assistante en chimie minérale.*

Remerciements

En premier et avant tout nous devons tous nos remerciements au grand seigneur tout puissant qui nous a guidé, protégé et accordé courage et volonté d'y croire et d'y arriver grâce à sa bénédiction.

<< Dieu Merci >>

Notre mémoire est l'aboutissement d'un parcours de persévérance et de recherches intensives il n'aurait été accompli sans les personnes au bon cœur qui nous ont été d'une aide précieuse.

Nous remercions en particulier nos parents, la raison de ce que nous sommes devenues aujourd'hui et toutes nos familles pour le soutien qu'ils nous ont apporté de près et de loin.

Nous avons la gratitude de remercier vivement Dr. A. BOUCHEKCHOUKH de nous avoir accordé sa confiance en acceptant de nous encadrer et qui n'a guère cessé de nous communiquer ses conseils et son savoir pour réaliser au mieux ce modeste pas de recherche.

Nos sincères remerciements vont au président de jury Dr. I. BENGHEZAL et à l'examinatrice L. HAKEM de nous avoir honoré en acceptant de juger notre modeste travail.

Nous adressons également nous profondes reconnaissances à Mr D. BERKANI responsable d'assurance qualité au sein de l'industrie pharmaceutique « El Kendi » à Rahmania pour sa gentillesse, son précieux soutien, sa générosité et sa contribution dans la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire comme guise de gratitude à ma source de courage, ma fierté et mon exemple dans la vie, mes parents pour tout l'amour, l'éducation et la confiance qu'ils m'ont déployé. Je vous resterai éternellement reconnaissante. Que dieu vous garde pour moi.

A mon unique sœur, ma douce Meriem qui était toujours présente à mes côtés dans chaque parcours, mes meilleurs, mes petits frères bien aimés Abderrahmane & Mohamed Mon bonheur est à vos côtés.

A la personne la plus proche à mon cœur, ma confidente, mon binôme en tout et le meilleur exemple d'une profonde amitié sans fin. Marwa

A mes deux adorables grand-mères qui m'ont toujours prouvé leur affection profonde.

A mes chères tantes pleinement aimées par mon cœur. F. Zohra, Fatiha, Djamila, Lamia et Lila.

Et mes oncles Abdenour, Zouhir et en particulier Abdelhak.

Sans oublier mes petits anges Ahmed, Nesrine, Sarah, Salah Eddine et Yassine

Merci de m'avoir toujours comblé de joie.

Manel

Dédicaces

A ma très chère mère

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher père

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection. Puisse Dieu te préserver et te procurer santé et bonheur.

A mes grandes sœurs Ouafaa et Areej qui n'ont guère cessé de me conseiller, encourager et soutenir. Que Dieu vous protège et vous offre la chance et le bonheur.

A mes très chers frères Mohamed, Abdechakour et Idriss qui me donnent de l'amour et de la vivacité. Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.

A mon beau-frère Tayeb, et mon ange ma nièce Olfa.

A Bochra, Ikhlal, Ikram, Iness, Ikram et Séradjeddine qui ont su, malgré la distance, être si proches et constituer un soutien précieux. Je vous souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de joie et de bonheur.

A ma chère Dounia pour son entente et sa sympathie et qui a été tout le temps à mes cotés. Puisse Dieu conserver notre amitié.

A ma chère compagne, mon binôme Manel. Ta bonté, ton précieux soutien, ton encouragement ton amour et ton affection, ont été pour moi l'exemple de persévérance.

A tous ceux que j'aime.

Merci !

Maroua Zahraa

Table des matières

Remerciements	I
Dédicaces	II
Sommaire.....	IV
Liste des tableaux.....	XI
Liste des figures	XII
Liste des annexes.....	XIII
Glossaire	XIV
<i>Introduction</i>	1

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Définitions et généralités	3
I.1 Définition générale du Risque	4
I.1.1 La notion du danger	4
I.1.2 Risque VS danger	5
I.2 Classification du risque	5
I.3 Types du risque	6
I.3.1 Les risques de dommages	6
I.3.2 Les risques de crises	7
I.4 Notion de la qualité	7
I.5 Management de la qualité	7
I.5.1 Définition	7
I.5.2 Assurance qualité	8
I.5.3 Principes du système management de la qualité	8
I.5.3.1 Orientation client	8
I.5.3.2 Leadership	9

Table des matières

I.5.3.3 Valoriser le personnel	9
I.5.3.4 L'Approche processus	9
I.5.3.5 Amélioration continue	10
I.5.3.6 Prise des décisions fondées sur des preuves	10
I.5.3.7 Management de relation avec les parties intéressées	11
I.5.4 Objectifs du SMQ	11
I.5.4.1 Suivi du système qualité	11
I.5.4.2 Audit	11
I.5.4.3 Information / Conseil / Formation	11
Chapitre II : La contamination croisée et enjeux	13
II.1 Définition de la contamination	14
II.2 Types de contamination	14
II.2.1 Contamination particulière	14
II.2.2 Contamination microbiologique	14
II.2.3 Contamination chimique	15
II.2.4 Contamination croisée	15
II.3 Relation source/ vecteur/ récepteur de la contamination croisée	15
II.3.1 Source	16
II.3.1.1 Milieu	16
II.3.1.2 Matière	16
II.3.1.3 Mains d'œuvre	16
II.3.1.4 Méthodes	17
II.3.1.5 Matériel	17
II.3.2 Vecteur	17
II.3.3 Récepteur	17
II.4 Les conséquences d'une contamination croisée	18

Table des matières

II.4.1 Sur la santé du patient	18
II.4.2 Sur l'entreprise	18
II.5 Maîtrise de la contamination croisée	19
II.5.1 Maîtrise préventive de la contamination croisée	19
II.5.1.1 Milieu	19
II.5.1.1.1 Les locaux	19
II.5.1.1.2 Le traitement d'eau	20
II.5.1.1.3 La température	20
II.5.1.2 Matière	20
II.5.1.3 Main d'œuvre	21
II.5.1.4 Méthodes	21
II.5.1.5 Matériels	22
II.5.2 Maîtrise curative de la contamination croisée : Le nettoyage	22
II.5.2.1 Définition	22
II.5.2.2 Intérêt du nettoyage	23
II.5.2.3 Mécanisme de nettoyage	23
II.5.2.4 Types de nettoyage	24
II.5.2.4.1 Nettoyage manuel	24
II.5.2.4.2 Nettoyage semi-automatique	24
II.5.2.4.3 Nettoyage automatique	24
II.5.2.4.4 Comparaison entre le nettoyage manuel et automatique ..	25
II.5.2.5 Les facteurs influençant le nettoyage	25
II.5.2.5.1 Action chimique	25
II.5.2.5.2 Action mécanique	26
II.5.2.5.3 La température	26
II.5.2.5.4 Temps de contact	26
II.5.2.6 Les dix principes du nettoyage	27
II.5.2.7 Cadre réglementaire du procédé de nettoyage	28

Table des matières

II.5.2.7.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication	28
II.5.2.7.1.1 Chapitre 3 des BPF : Locaux et matériel	28
II.5.2.7.1.1.1 Les locaux	28
II.5.2.7.1.1.2 Le matériel	29
II.5.2.7.1.2 Chapitre 4 : Documentation	29
II.5.2.7.2 FDA- cGMP	30
Chapitre III: Gestion du risque de la contamination croisée	31
III.1 Définition	32
III.2 Appréciation du risque	33
III.2.1 Identification du risque	33
III.2.2 Analyse du risque	34
III.2.3 Évaluation du risque	34
III.3 Maîtrise du risque	34
III.4 Communication sur le risque	35
III.5 Revue du risque	35
III.6 Objectifs de la gestion des risques	35
III.7 Cadre réglementaire applicable dans la gestion de risque qualité	36
III.7.1 ANSM	36
III.7.2 BPF	36
III.7.3 FDA	39
III.7.4 L'ICH	40
III.7.4.1 Historique	40
III.7.4.2 La nécessité d'harmoniser	40
III.7.4.3 Lancement de l'ICH	40
III.7.4.4 L'évolution de l'ICH	41
III.7.4.5 ICH Q9	42
III.7.4.5.1 Introduction	42

Table des matières

III.7.4.5.2 ICH Q9 proprement dite	43
III.7.5 Les normes ISO	43
Chapitre IV :Outils de la gestion de risque qualité.....	46
IV.1 AMDE : Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets.....	47
IV.2 AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité	47
IV.2.1 Définition	47
IV.2.2 Objectif.....	47
IV.2.3 Principes.....	49
IV.2.4 Avantages et bienfaits.....	49
IV.2.5 Étapes	50
IV.3 Cycle PDCA.....	51
IV.4 HACCP : Hazard Analysis And Critical Control Points.....	53
IV.5 HAZOP : Hazard Operability Analysis.....	54
IV.6 Autres	56
IV.6.1 Falt Tree Analys (FTA) : Arbre de défaillances : (AdF)	56
IV.6.2 Le diagramme d'Ishikawa.....	57
IV.6.3 Le diagramme de Pareto.....	58
IV.6.4 Les 5 pourquoi.....	58
IV.6.5 CAPA : Corrective actions and preventive actions.....	60
IV.6.5.1 Définition.....	60
IV.6.5.2 Processus de CAPA.....	61
IV.6.5.3 Actions correctives.....	62
IV.6.5.4 Actions préventives.....	62
IV.6.5.5 Établissement des sources de données.....	63
IV.6.5.6 Approche de l'analyse des données.....	63
IV.6.5.7 Vérification des CAPA.....	64
IV.6.6 Brainstorming.....	64

Table des matières

PARTIE PRATIQUE

I. Introduction et problématique de l'étude	66
II. Présentation de l'organisme Ms pharma	66
II.1 Introduction	66
II.2 Ms pharma El Kendi Algérie	67
II.3 Présentation du site El Kendi	67
II.4 Organisation du site	68
III. Analyse et évaluation du risque de contamination croisée lors du nettoyage et de stockage des poinçons de la compresseuse	68
III.1 Introduction	68
III.2 Présentation des machines de compression utilisées au niveau de l'industrie pharmaceutique « El Kendi »	69
III.2.1 Machine de compression à poinçon unique : FETTE COMPACTING 2200i	69
III.2.2 Machine de compression rotative/double-stations : FETTE COMPACTING 3090i	70
III.2.3 Outillage de la machine de compression : Les poinçons	71
III.2.3.1 Présentation des poinçons	71
III.2.3.2 Spécification technique des poinçons	72
III.2.3.3 Procédure de gestion des poinçons de la compresseuse au sein de El Kendi pharmaceutique	73
III.2.3.3.1 Réception et manipulation des nouveaux poinçons	73
III.2.3.3.2 Nettoyage des poinçons	74
III.2.3.3.3 Le stockage des poinçons	75
III.3 Méthodologie de travail	77
III.3.1 Choix de méthode	77
III.3.2 Constitution de l'équipe AMDEC	77
III.4 Méthodologie d'évaluation des risques	77

Table des matières

III.4.1 Analyse qualitative	77
III.4.2 Analyse quantitative	79
III.4.2.1 La fréquence F	79
III.4.2.2 La gravité G	80
III.4.2.3 Détection D	80
III.4.3 Analyse de la criticité	81
III.4.4 Hiérarchisation des modes de défaillances	81
III.4.5 Présentation des résultats	82
III.4.6 Répartition des modes de défaillance en fonction du niveau de criticité..	86
III.4.7 Prise en charge des modes de défaillances : actions correctives et préventives proposée (CAPA)	88
III.4.8 Achèvement de l'évaluation	89
III.4.9 Discussion des résultats	89
<i>Conclusion</i>	90
<i>Bibliographie</i>	91
<i>Annexes</i>	96
<i>Résumé</i>	102
<i>Abstract</i>	103

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau explicatif sur les notions : danger, risque et dommage.....	5
Tableau 2 : Matrice de criticité (Occurrence/ Gravité) selon les normes française NF EN 50126.....	6
Tableau 3 : Origine de la contamination microbiologique chez l'homme.....	16
Tableau 4 : Comparaison entre le nettoyage manuel et automatique.....	25
Tableau 5 : Analyse qualitative du risque potentiel.....	78
Tableau 6 : Valeurs d'évaluation de la fréquence.....	79
Tableau 7 : Valeurs d'évaluation de la gravité.....	80
Tableau 8 : Valeurs d'évaluation de la détection.....	80
Tableau 9 : Échelle de priorité des risques.....	81
Tableau 10 : Application de l'outil AMDEC.....	82
Tableau 11 : Hiérarchisation des modes de défaillance en fonction de leurs IPR avant et après l'intervention	86

Liste des figures

Figure 1 : Les relations mutuelles bénéfiques entre l'entreprise et le client.....	9
Figure 2 : La cartographie des processus de l'entreprise.....	10
Figure 3 : Organisation des unités de production.....	20
Figure 4 : Les interactions au cours du nettoyage.....	23
Figure 5 : Cercle de sinner.....	27
Figure 6 : Procédé de gestion du risque qualité classique défini par l'ICH Q9.....	33
Figure 7 : Organisation des BPF.....	37
Figure 8 : Principaux chapitres des BPF des médicaments à usage humain.....	38
Figure 9 : Comparaison entre GMP et cGMP.....	39
Figure10 : Les étapes de l'AMDEC.....	51
Figure 11 : le cycle de Deming.....	52
Figure 12 : Les étapes de l'outil PDCA.....	52
Figure 13 : Les 7 principes de la démarche HACCP.....	54
Figure 14 : Les étapes de la méthode HAZOP.....	55
Figure 15 : Les étapes de la méthode FTA.	56
Figure 16 : Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique.....	57
Figure 17 : Diagramme de Pareto.....	58
Figure 18 : La méthode de 5 pourquoi.....	58
Figure 19 : les étapes du CAPA.....	62
Figure 20 : Site de El Kendi à Rahmania, Alger, Algérie.....	67
Figure 21 : Schéma du plan de l'industrie « El Kendi ».....	68
Figure 22 : Presse rotative à une seule station « FETTE COMPACTING 2200i ».....	70
Figure 23 : Presse rotative à double station « FETTE COMPACTING 3090i ».....	71
Figure 24 : Présentation de poinçon supérieur.....	72
Figure 25 : Présentation de poinçon inférieur.....	72
Figure 26 : Bac de stockage des poinçons au sein de l'industrie pharmaceutique El Kendi ..	76
Figure 27 : Armoire de stockage des bac à poinçons au sein de El Kendi pharmaceutique ...	76

Liste des annexes

Annexe 1 : L'outillage de la machine de compression.....	96
Annexe 2 : Comparaison entre l'alcool isopropylique à titre 70.0% et 99.0%	98
Annexe 3 : Différence entre les deux types de nettoyage B et C.....	99
Annexe 4 : Représentation du chariot à poinçons.....	99
Annexe 5 : Fiche 1 du log book Enregistrement du nettoyage des poinçons et matrices.....	100
Annexe 6 : Fiche 2 du log book (Transfert des poinçons endommagés).....	101

Glossaire

AC : Article de conditionnement.

AFNOR : Association Française de Normalisation.

AMDE : Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets.

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

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

ANPP : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire.

CAPA : Corrective actions and preventive actions.

CEI : Commission Electronique Internationale.

CFR : Code of Federal Regulations: Code des Régulations Fédérales.

CTD : Document Technique Commun.

DDN : détergent désinfectant neutre.

EFPIA : Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques.

EN : Norme Européenne .

FIIM : Fédération Internationale de l'Industrie du Médicament.

FTA : Falt Tree Analys : Arbre de défaillances.

HACCP : Hazard Analysis And Critical Control Points: LeSystème d'Analyse des Risques et de maîtrise des points Critiques.

HAZOP : Hazard Operability Analysis: L'analyse des Risques et de l'Exploitabilité.

ICDRA : International Conference of Drug Regulatory Authorities: Conférence Internationale des Autorités de Réglementation pharmaceutique.

ICH : Conseil International d'Harmonisation.

IPA : Alcool Isopropylique.

ISO : Organisation Internationale de Normalisation.

Glossaire

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities: Dictionnaire médical des activités réglementaires.

MDR : Medical Device Reporting.

OMS : Organisation mondiale de la Santé.

OOS: Out of specification result.

OOT: Out of trend result.

PDCA : Plan Do Check Act, Planifier Réaliser Vérifier Agir.

PID : Piping and Instrumentation Diagram : Schéma de tuyauterie et d'instrumentation.

SMQ : Système de Management de la Qualité.

SOP: Standard Operating Procedure.

TC: Technical Committee.

Introduction

Dans le contexte actuel de méfiance de la population vis-à-vis des médicaments, il est plus que nécessaire pour l'industrie pharmaceutique de placer au centre de ses préoccupations la gestion des risques liés à la qualité de ses médicaments, afin de répondre aux réglementations de plus en plus contraignantes, et pour satisfaire des clients de plus en plus nombreux dûs au phénomène de mondialisation. La fabrication et la distribution des médicaments comportent un certain nombre de risques, la maîtrise de ces derniers représente ainsi un enjeu de santé publique pour les industriels par la mise en place d'un système d'assurance qualité qui a pris une ampleur extrêmement forte, d'autant plus que la certification devenait nécessaire pour conquérir des marchés.

Cette thèse met l'accent sur le risque lié à la contamination croisée, car elle représente un risque majeur qui peut survenir à toute étape de vie du médicament à travers la contamination d'un produit par un autre dont les sources sont multiples, en vue de sa sévérité les entreprises se dotent d'un système de management des risques régi par le référentiel principal de l'industrie pharmaceutique « ICHQ9 ». L'application correcte de ses dispositions permet la production, le conditionnement et la distribution d'un produit de qualité, sûreté et efficacité requises, et d'assurer d'une part la protection des patients et d'autre part la pérennité de l'entreprise.

Notre travail s'intéresse en premier lieu à donner un aperçu général sur les notions de risque, du danger, l'assurance qualité et le management de la qualité. Nous jugerons que cette étape sert comme une base de données fiable qui permet par la suite une bonne assimilation du reste du travail.

Ensuite nous abordons le vif de notre sujet, qui est la contamination croisée en développant ses types, ses conséquences, ainsi qu'une approche du triangle composant cette contamination suivie des moyens de sa prévention et en dernier lieu une approche curative de la contamination croisée à travers les procédures de nettoyage.

En vue de tel risque, nous avons détaillé les référentiels et les guides, puis donné un aperçu sur le concept d'analyse de ces risques et les outils de qualité qui permettent la conception des procédures et veiller à leurs applications dans une démarche d'assurance qualité.

Nous finalisons notre mémoire par une démonstration pratique en appliquant l'un des outils d'analyse de risque, AMDEC à la révision de la procédure de nettoyage et de stockage des poinçons de la comprimeuse « FETTE COMPACTING » au sein de El Kendi pharmaceutique.

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Définitions et généralités

Définitions et généralités

I.1 Définition générale du Risque

Toute industrie quelle que soit sa taille ou son activité est exposée à des risques qui en conséquence vont impacter les résultats attendus de cette dernière, donc il est indispensable de comprendre et d'identifier cette notion avec suffisamment de rigueur à toute démarche de gestion des risques.

En littérature on trouve plusieurs définitions du mot « risque », c'est une possibilité, probabilité d'un fait, d'un événement considéré comme un mal ou un danger.

Ou également c'est un danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé. [1]

En terme plus précis et technique l'Organisation Internationale de Normalisation détermine à partir de ses normes les définitions suivantes :

L'**ISO 9000 :2015** système de management de la qualité **SMQ** définit le risque par « Effet de l'incertitude »

- Un effet est un écart positif ou négatif par rapport à une attente.
- Une incertitude est l'état même partiel, de manque d'information qui entrave la compréhension ou la connaissance d'un événement, de ses conséquences ou de sa vraisemblance.

Un risque est souvent caractérisé par référence à des événements potentiels et à des conséquences également potentielles ou par références à une combinaison des deux. [2]

L'**ISO 31000 : 2018** qui fournit des lignes directrices concernant le **management du risque** définit le risque par « Le risque est l'effet de l'incertitude sur les objectifs ». [3]

L'ISO collabore étroitement avec la Commission Electrotechnique Internationale (CEI) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique donnant la détermination : « un risque est souvent exprimé en termes de combinaison des conséquences d'un événement et de sa vraisemblance ». [4]

En outre la notion du risque est largement traitée par l'**ICH** Conseil International d'Harmonisation à partir des lignes directrices trouvées dans l'ICH Q9 (gestion du risque qualité) : « Risk is defined as the combination of the probability of occurrence of harm and the severity ». [5]

I.1.1 La notion du danger

À partir des précédentes définitions on peut déduire que le mot « risque » est associé à la notion du « danger », alors que ce sont deux termes différents qu'on doit distinguer :

Le mot « danger » est défini comme « ce qui constitue une menace, un risque pour quelqu'un, quelque chose. Situation où l'on se sent menacé ». [6]

La norme **ISO/CEI 51 :2014 (Aspects liés à la sécurité)** détermine le danger comme une source potentielle d'un dommage. [7]

Définitions et généralités




I.1.2 Risque VS danger

« Le risque constitue une potentialité. Il ne se réalise qu'à travers l'événement accidentel, c'est-à-dire à travers la réunion et la réalisation d'un certain nombre de conditions et la conjonction d'un certain nombre de circonstances qui conduisent, d'abord, à l'apparition d'un (ou plusieurs) élément(s) initiateur(s) qui permettent, ensuite, le développement et la propagation de phénomènes permettant au danger de s'exprimer, en donnant lieu d'abord à l'apparition d'effets et ensuite en portant atteinte à un (ou plusieurs) élément(s) vulnérable(s) ». [8]

Plus brièvement le danger est un état et le risque c'est l'évaluation du danger. A noter que dans une démarche de gestion de risque, réduire le risque ne signifie pas réduire le danger.

Pour bien éclaircir ces notions on propose le tableau suivant :

Tableau 1 : Tableau explicatif sur les notions : danger, risque et dommage. [9]

	Danger	Risque	Dompage
	Propriété intrinsèque d'une situation, d'un produit, d'un équipement susceptible de causer un dommage.	Éventualité pour la personne de rencontrer un danger.	Préjudice subi par la personne.
	Exemples	Exemples	Exemples
	• Présence d'eau sur le sol d'un atelier.	• Risque de glissade sur le sol mouillé.	• Fracture
	• Stockage de produits chimiques dans un local non ventilé.	• Risque d'inhalation de produits chimiques nocifs.	• Maladie professionnelle
	• Défaut d'isolation d'un équipement électrique.	• Risque d'électrocution.	• Décès

I.2 Classification du risque

En analysant les définitions du risque préalablement établies on déduit que le risque dépend de deux caractéristiques essentielles :

- La fréquence /probabilité d'occurrence : c'est la probabilité de survenue d'un danger.

Définitions et généralités

- La gravité : les conséquences après la survenue du danger.

L'association française de normalisation AFNOR associe ces caractéristiques et propose une matrice de criticité (gravité/occurrence), ce qui conduit à une évaluation de la criticité du risque.

Tableau 2 : Matrice de criticité (Occurrence/ Gravité) selon les normes française NF EN50126. [8]

Gravité \ Fréquence	Insignifiant	Marginal	Critique	Catastrophique
Invraisemblable	Négligeable	Négligeable	Négligeable	Négligeable
Improbable	Négligeable	Négligeable	Acceptable	Acceptable
Rare	Négligeable	Acceptable	Indésirable	Indésirable
Occasionnel	Acceptable	Indésirable	Indésirable	Inacceptable
Probable	Acceptable	Indésirable	Inacceptable	Inacceptable
Fréquent	Indésirable	Inacceptable	Inacceptable	Inacceptable

A partir du tableau ci-dessus trois classes sont distinguées :

- **Le risque maîtrisé** : regroupant le risque négligeable et le risque acceptable.
- **Le risque maîtrisable** : regroupant le risque indésirable.
- **Le risque non maîtrisable** : regroupant le risque résiduel et le risque inacceptable.

On entend par le risque résiduel, un risque qui n'a pas correctement été évalué ou à un danger qui n'a pas été identifié lors de la première étape du processus. [10]

I.3 Types du risque

Une classification des situations à risque en deux catégories a été proposée : les risques de dommages et les risques de crises. Cette classification se justifie par les différences entre ces situations : tout ce qui peut être anticipé correspond à des risques de dommages, tandis que les situations imprévues ayant le potentiel de déstabiliser l'organisation correspondent à des risques de crises :

I.3.1 Les risques de dommages

Si la situation incidente a été analysée, par exemple au cours de la conception du système ou à l'occasion d'un événement similaire, l'organisation appliquera des procédures de gestion d'incident, et la maîtrise de la situation sera facilitée par des dispositifs de protection et des modes d'organisation appropriés. Ces situations sont nommées « risques de dommages ».

Définitions et généralités

I.3.2. Les risques de crises

Lorsque des incidents d'origine externe ou interne affectent la situation, les personnes réagissent en premier lieu en identifiant la nouvelle situation et en appliquant des procédures ou des plans, s'il en existe. Si la situation sort de ce cadre, soit parce qu'il n'y a pas de procédure adaptée (la situation n'a pas été envisagée et n'est jamais arrivée auparavant), soit parce que les défenses prévues n'ont pas fonctionné, alors l'organisation entre en crise. Elle s'oriente vers une gestion fondée sur l'expérience et l'innovation, dans laquelle les différents acteurs vont faire de leur mieux pour ramener le système dans un état connu et stable, tout en limitant les dommages et l'extension de l'accident. [11]

I.4 Notion de la qualité

La qualité est devenue un caractère primordial de toute industrie notamment dans le domaine pharmaceutique, car elle permet à l'industrie de se positionner sur le marché du médicament et à satisfaire ses clients.

Elle se décline comme « L'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ». D'après les normes ISO 8402 :1994.

L'évolution économique et la concurrence industrielle ont mené à l'amélioration des performances en entreprise et le développement du sens de la « qualité », ce qui induit dans les années 2000 le retrait de cette norme pour être intégrée dans la série des normes ISO 9000 :2015 qui propose la notion suivante : « La qualité est l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences ».

Une entreprise tend à la mobilisation permanente de tous ses membres afin d'améliorer ses produits et services, son fonctionnement et ses objectifs en relation avec l'évolution de son environnement dans le but de développer et d'améliorer la qualité de son produit et prendre les devants dans le marché du médicament.

I.5. Management de la qualité

I.5.1 Définition

Jacques Chové suggère une définition qui a été retenue par l'AFNOR sur le management de la qualité : « Mode de management d'un organisme, centré sur la qualité, basé sur la participation de tous ses membres et visant au succès à long terme par la satisfaction du client et à des avantages pour les membres de l'organisme et pour la société ». [12]

D'après les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), « la gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. ». [13]

Définitions et généralités

I.5.2 Assurance qualité

Selon Roger ERNOUL ingénieur Supélec, consultant dans le domaine de management de la qualité et l'auteur du « Le grand livre de la qualité ». Le développement de la qualité est proportionnel au développement de l'assurance qualité, une notion qui est accentuée dès les années 80.

Selon la norme **ISO 9000** l'assurance qualité (AQ) est la « Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites ».

Toutes activités ou actions ayant une possible influence sur la qualité du médicament doivent être englobées dans le concept d'AQ. C'est une discipline qui a pour but la prévention de la non qualité plutôt que la détection. Elle permet également de repérer les dysfonctionnements occasionnels, de les corriger et d'éviter leur répétition. En prévenant une non-qualité et en corrigeant les dysfonctionnements décelés, l'AQ vise à garantir la production d'un produit de qualité grâce à la maîtrise des activités de l'entreprise dans tous les domaines (conception, développement, achat de packaging et de matière, également l'organisation, le savoir-faire et les compétences nécessaires à l'activité.)

I.5.3 Principes du système management de la qualité

D'après ISO 9001 :2015 les principes du système management de la qualité repose sur un certain nombre de principes de management de la qualité pour l'obtention des performances durables et répondre aux exigences des clients. [14]

I.5.3.1 Orientation client

« Les organismes dépendent de leurs clients » [ISO, 2005]. Le but du principe de l'orientation client, est d'identifier et de comprendre les attentes et les besoins du client, ensuite les communiquer en interne qui vont à leurs tours mettre en place et / ou adapter les processus de l'entreprise afin d'être en corrélation directe et de donner une réponse adéquate à ces attentes.

La seconde phase de l'orientation client, est la mesure de la satisfaction / insatisfaction du client, qui va permettre d'identifier les erreurs, les manquements figurant dans les processus, les méthodes et l'amélioration à apporter. Le but final est d'avoir une amplitude d'insatisfaction la plus faible, comme décrit dans le schéma ci-dessous.

Définitions et généralités

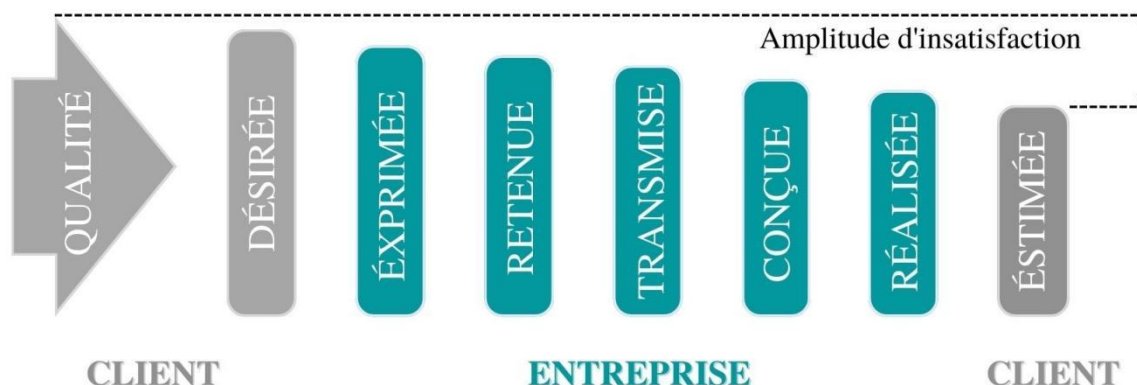


Figure 1 : Les relations mutuelles bénéfiques entre l'entreprise et le client. [15]

I.5.3.2 Leadership

Ce principe s'adresse à la direction, c'est avec ce principe que sont dessinés les contours du SMQ. La direction va montrer son implication et son engagement en instaurant une politique qualité dans laquelle des objectifs réalisables et motivants seront fixés. En d'autres termes par la mise en place :

- ✓ D'une politique qualité : pour montrer son implication dans ce système et s'assurer que toutes les parties de l'entreprise comprennent la démarche et les finalités et y adhèrent.
- ✓ D'objectifs qualité : pour intégrer et responsabiliser toutes les parties de l'entreprise.

Il convient que la direction mette à disposition les infrastructures, les outils et les formations nécessaires aux employés, elle doit également créer et maintenir un environnement interne dans lequel le personnel, étant le moteur de l'entreprise, peut pleinement s'impliquer dans la réalisation des objectifs préalablement fixés.

I.5.3.3 Valoriser le personnel

S'appuyer sur lui, en considérant qu'il constitue une richesse de l'entreprise, et prendre en compte toutes ses potentialités pour faire vivre et évoluer l'entreprise. Pour cela il faut l'impliquer dans toutes les actions, les décisions concernant son domaine d'activité, et lui donner plus de responsabilité et d'autonomie.

Le principe de l'implication du personnel est directement lié au leadership via des primes ou d'autres types de récompense, tout en gardant une harmonie collective au niveau d'un groupe de travail.

I.5.3.4 L'Approche processus

Un processus est « un ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie » [ISO, 1994]. Toutes les entreprises possèdent un ensemble de processus, mais ils sont plus ou moins bien identifiés et utilisés d'une entreprise à l'autre.

Définitions et généralités

Cette approche permet de déterminer les responsabilités et les compétences nécessaires à l'atteinte des objectifs en déterminant les éléments qui doivent entrer et sortir du processus. Des points importants car ils permettent de définir le niveau de ressources nécessaires du point de vue du personnel, des finances, des installations, des équipements, des techniques, des méthodes et contrôles à leur allouer.

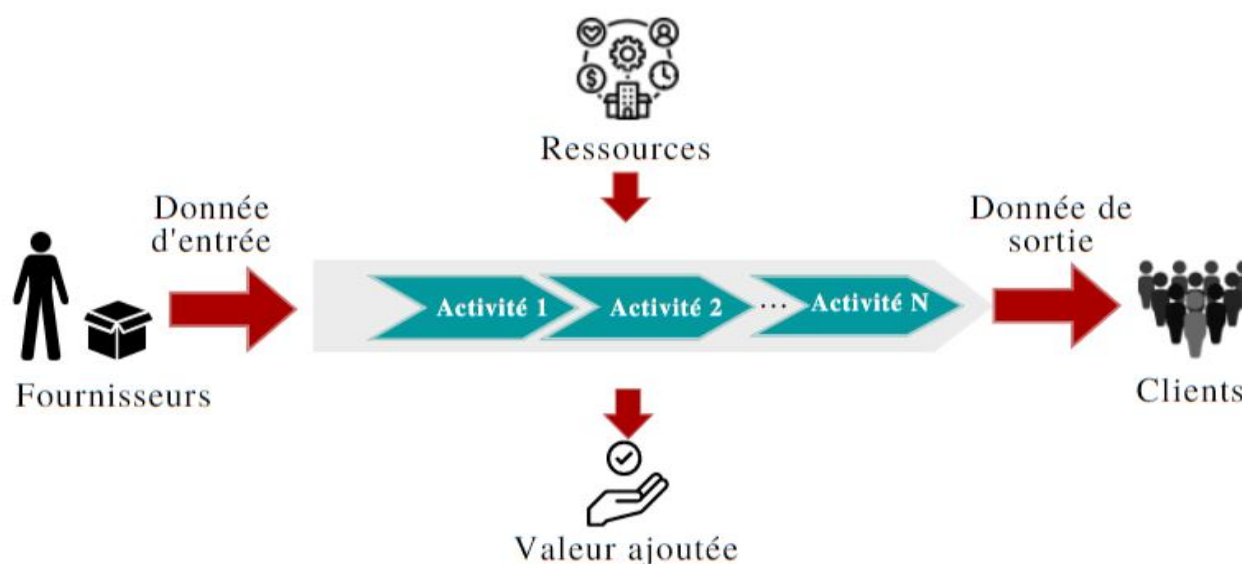


Figure 2 : La cartographie des processus de l'entreprise.

I.5.3.5 Amélioration continue

L'ICH Q9 donne un aperçu sur le processus de gestion de la qualité, « Il est important de comprendre que la qualité du produit doit être maintenue pendant tout le cycle de vie du produit », il apparaît clairement que l'on est dans une logique d'amélioration permanente et qu'elle concerne l'ensemble des services ou processus de l'entreprise. Par souci de simplification, l'amélioration de la qualité a souvent été décrite comme un processus suivant un cycle, illustré par le cycle PDCA (Plan, Do, Check, Act), qui est un guide de toute démarche de qualité décrit par l'ISO 9001 :2015, cette notion est plus détaillée par la suite dans le quatrième chapitre concernant les outils de la gestion de risque qualité.

I.5.3.6 Prise des décisions fondées sur des preuves

Toute prise de décision est fondée sur une information juste, objective, fiable et précise. Elle doit être également enregistrée sur des supports adéquats pour qu'elle soit disponible pour toute personne en ayant besoin, dont l'objectif est d'avoir une approche factuelle et de minimiser l'incertitude lors de la prise de décision.

Définitions et généralités

I.5.3.7 Management de relation avec les parties intéressées

Toute entreprise est dépendante aux parties (partenaires, fournisseurs, normes...), la relation entre les deux parties doit être bénéfique en discutant leurs obligations et évaluer régulièrement leurs performances.

I.5.4 Objectifs du SMQ

L'objectif principal du management de la qualité est de satisfaire les attentes et besoins des clients ainsi que les autres parties intéressées.

I.5.4.1 Suivi du système qualité

- Vérification de la mise en place et de la conformité du système qualité défini.
- Vérification de la cohérence, de l'application des procédures qualité et de la réglementation en matière de qualité.
- Proposition et suivi de la mise en œuvre d'actions qualité, préventives ou correctives.
- Contrôle des indicateurs du tableau de bord qualité et alerte systématique des anomalies.
- Évaluation de la criticité des rapports d'investigation de résultats OOT/OOS/anomalies/ non-conformités/déviations/réclamations.
- Anticipation et gestion des difficultés et des besoins en matière d'assurance qualité à court, moyen et long terme.
- Évaluation des conséquences des modifications de l'environnement sur le système qualité.
- Participation au suivi de la qualité pharmaceutique des produits exploités.
- Contribution à la vérification de la conformité des lots.
- Veille à la conformité de la distribution des produits en relation avec les distributeurs / dépositaires
- Respect des procédures, consignes, modes opératoires.

I.5.4.2 Audit

- Planification et réalisation des auto-inspections sur site.
- Maintien du planning des audits.

I.5.4.3 Information / Conseil / Formation

- Alerte du responsable de l'assurance qualité en cas d'événement critique.
- Mise en œuvre des conséquences des modifications de l'environnement sur le système qualité auprès des responsables des processus.
- Participation aux relations avec les autorités de santé.
- Gestion des réclamations pharmaceutiques.

Définitions et généralités

- Pilotage de l'information promotionnelle (déontologie, formation, évaluations...).
- Veille réglementaire relatives aux bonnes pratiques (BPF, BPL, BPD...) et aux référentielles qualités applicables sur le site.
- Sensibilisation et formation des services concernés à la qualité.
- Donner des réponses aux questions internes et externes concernant la qualité.
- Participation aux activités de formation. [16]

Chapitre II : La contamination croisée et enjeux

La contamination croisée et enjeux

II.1. Définition de la contamination

Selon les BPF, la « contamination » c'est «la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols, matériel ou organismes génétiques issus de substances actives, ou d'autres matières premières ou de produits en cours de fabrication, ou encore de résidus présents sur les équipements ou les vêtements des opérateurs ». Cette contamination peut provenir au cours de la production, de l'échantillonnage, du conditionnement, du stockage ou du transport. [13]

II.2 Types de contamination

Il convient de classer les contaminations rencontrées dans un site industriel selon leurs sources autrement dit les agents contaminants, en entend par agent contaminant toute entité particulaire, moléculaire, non particulaire ou biologique susceptible de produire un effet indésirable sur le produit ou le procédé. [17]

II.2.1 Contamination particulaire

La contamination particulaire représente toutes les substances qui n'entrent pas dans la composition du médicament, elle concerne à la fois les particules inertes (fibres de vêtements, particules de matières premières, de matériels, ...) et les particules biologiques (peau, phanères, débris...). Ce type de contamination est souvent qualifié de poussière, les contaminants dans ce cas sont essentiellement véhiculés par l'air ambiant sous forme de suspension, ils se déplacent plus ou moins librement et se retrouvent dans les gaz de production, les liquides, en mélange dans les poudres et sur les surfaces.

Cette contamination particulaire fait l'objet d'un comptage particulaire. Pour une taille de particules données, il existe un nombre maximal de particules par unité de volume en fonction du classement de la zone de travail, généralement comprises entre 0,1 et 5 μm . A ces dimensions, les particules sont invisibles à l'œil nu.

II.2.2 Contamination microbiologique

Est également dite bio-contamination, elle provient des micro-organismes vivants tels que les levures, les moisissures, les bactéries et les virus qui trouvent dans le milieu industriel leurs conditions favorables (température, humidité, pH, apport nutritif), ils se développent et se multiplient rapidement pour coloniser les surfaces.

Cette contamination provient soit du personnel, de l'équipement de fabrication mal nettoyé et mal stérilisé, comme elle peut aussi provenir de l'environnement.

Ces micro-organismes peuvent être détectés et quantifiés par des techniques microbiologiques sur les matières premières, produits finis ou les échantillons récupérés sur les surfaces des équipements lors du programme de validation des procédés de nettoyage. Une décontamination microbienne rigoureuse doit être mise en place afin de satisfaire les normes données par les BPF.

La contamination croisée et enjeux

II.2.3 Contamination chimique

La contamination chimique est liée aux composants de nature chimique, comme les principes actifs, les excipients, les produits de dégradation des agents de nettoyage.

La plupart des contaminations chimiques ont pour origine une contamination croisée qui est le problème critique le plus redouté par les industriels, car il répercute sur la qualité du produit.

L'importance du risque varie selon le type de contaminant et de produit contaminé.

- Parmi les contaminants chimiques les plus dangereux, on trouve les substances hautement sensibilisantes tels que les préparations biologiques contenant par exemple des organismes vivants, certaines hormones ou encore les cytotoxiques.
- Les médicaments pour lesquels une contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés à fortes doses ou pendant une longue période. [13]

II.2.4 Contamination croisée

Le chapitre 5 du guide européen des bonnes pratiques de fabrication BPF donne la définition « La contamination croisée est la contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit ».

Le mot « produit » dans la précédente définition est assez large, il englobe :

- Le terme « médicament » inclut le médicament à proprement parler (la substance dans sa forme galénique finale), le conditionnement primaire (au contact du médicament) et le conditionnement secondaire (carton unitaire, notice, étiquette).
- Ainsi que tout ce qui constitue et permet d'identifier et de tracer le médicament dans l'industrie pharmaceutique, notamment le dossier de lot qui suit le médicament jusqu'à sa commercialisation

Elle peut survenir à chaque étape de production en prenant différentes formes, avec des impacts en termes de qualité plus ou moins importants. On peut ainsi distinguer deux types :

- Contamination dite successive, lorsque les deux produits A et B sont fabriqués dans les mêmes équipements et dans les mêmes locaux.
- Contamination simultanée, lorsque les deux produits A et B sont fabriqués en même temps mais dans des équipements et locaux différents.

II.3 Relation source/ vecteur/ récepteur de la contamination croisée

La contamination croisée résulte de la relation directe ou indirecte entre ces trois éléments : source, vecteur et récepteur.

La contamination croisée et enjeux

II.3.1 Source

Il est possible de résumer les différentes sources de contamination par la méthode 5M. Cette méthode est très utilisée en production pour la résolution de problèmes afin de trouver les roots causes ou les causes principales et proposer des solutions adaptées pour éviter la récurrence des problèmes.

II.3.1.1 Milieu

Les contaminants microbiologiques et chimiques en suspension d'air ambiant représentent une source externe de contamination

II.3.1.2 Matière

Les matières utilisées pour la fabrication des médicaments peuvent être elles-mêmes une source de contamination potentielle :

- Les matières premières (substances actives/ excipients).
- Les produits intermédiaires (solution ou mélange).
- Les articles de conditionnement primaires (ampoule, blister) ou secondaires (boîte, notice).
- L'eau utilisée au cours du procédé de fabrication ou du nettoyage peut apporter des contaminants dans l'équipement et dans le lot de fabrication.
- Les produits utilisés pour le nettoyage ne doivent pas non plus être source de contamination.

II.3.1.3 Mains d'œuvre

Le personnel est une source très importante de contamination. Une personne émet près de 100 000 particules et micro-organismes par minute au repos et jusqu'à 30 millions en forte activité, comme décrit dans le tableau ci-dessous. Le personnel et son hygiène sont largement traités par l'ANSM qui fournit à partir de ses lignes directrices citées dans le chapitre II des BPF, les mesures à suivre afin de minimiser tout risque de contamination possible.

Tableau 3 : Origine de la contamination microbiologique chez l'homme. [18]

Origine	Contamination
Mains	100 à 1000 / cm ²
Cuir chevelu	1 million / cm ²
Aisselles	1 à 10 millions / cm ²
Front	10 à 100 000 / cm ²
Sécrétions nasales	10 millions / g
Salive	100 millions / g
Matières fécales	> 100 millions / g

La contamination croisée et enjeux

II.3.1.4 Méthodes

C'est l'utilisation de toutes les connaissances et le savoir-faire pour gérer le flux des matières et personnels, en aucun cas les flux de matières premières et de produits finis ne doivent se croiser dans les zones de production. Un système de gradients de pression croissants au fur et à mesure que l'on se rapproche des zones les plus critiques doit être mis en place pour protéger le produit.

II.3.1.5 Matériel

La dégradation accidentelle ou l'usure des équipements dans le temps peut apporter des contaminants au fur et à mesure de l'utilisation. Les équipements doivent bénéficier des opérations de maintenance appropriées. A noter que le matériel de nettoyage peut lui-même être une source de contamination, son choix est donc très important pour garantir la qualité du nettoyage.

II.3.2 Vecteur

Les vecteurs sont les supports ou moyens susceptibles de véhiculer la contamination d'un produit à un autre. Ils comprennent :

- Le personnel évoluant dans les ateliers, via les tenues de travail ou directement à la surface corporelle exposée.
- Le matériel via le transfert d'une zone à une autre ou suite à un défaut de nettoyage.
- Les emballages : contenants de matières premières et des AC primaires.
- L'air ambiant : vecteur essentiel de contamination croisée par les pulvérisant.
- Les fluides : eau et gaz.

II.3.3 Récepteur

Les récepteurs sont les produits au sens large qui recevront ou témoigneront de cette contamination croisée, ils peuvent se distinguer par leur sensibilité à la contamination :

- Selon l'état d'avancement dans le processus de fabrication : un produit intermédiaire est généralement plus sensible qu'un produit vrac.
- Selon le médicament fabriqué : mode d'administration, objectif thérapeutique, sensibilité du patient.
- Selon la stabilité ou la compatibilité des substances actives avec les agents contaminants.

La contamination croisée et enjeux

II.4 Les conséquences d'une contamination croisée

Un médicament doit être de qualité, sûr et efficace et il est primordial de tenir des engagements concernant ces exigences, les conséquences sanitaires d'une contamination croisée peuvent être dramatiques si un médicament non conforme est libéré :

II.4.1 Sur la santé du patient

Pour les patients un médicament est un produit qui doit garantir leur sécurité, et dont son efficacité est prouvée. Cependant une contamination croisée va influencer directement la qualité du produit, et aboutit par conséquent à :

- Erreur thérapeutique, par augmentation ou diminution de l'effet pharmacologique attendu.
- Une sensibilisation pour certaines personnes (réaction allergique).
- Apparition des effets pharmacologiques/ toxicologiques indésirables.

II.4.2 Sur l'entreprise

L'impact de la contamination croisée est assez lourd sur l'entreprise. En effet, le laboratoire est non seulement touché par l'impact sanitaire de son erreur sur sa réputation, mais également par l'aspect économique que celle-ci peut engendrer.

En tenant compte de la vigilance et les compétences de l'entreprise deux situations sont distinguées :

Si la contamination croisée est détectée avant que le produit soit libéré, c'est-à-dire avant qu'il soit distribué aux répartiteurs ou aux clients, l'entreprise va ouvrir une déviation et lancer différentes investigations afin de déterminer la cause racine du problème, le but étant par la suite de mettre en place des actions visant à corriger le défaut et à éviter que celui-ci se reproduise.

En revanche si la contamination croisée est détectée après la libération du produit sur le marché l'entreprise est face à :

- Non-qualité : c'est une non-conformité du produit concerné aux spécifications décrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. L'industriel peut recevoir une réclamation de la part de l'utilisateur.
- Rappel de lot : L'industrie pharmaceutique, en accord avec les autorités compétentes retire immédiatement le lot impacté du marché afin de ne pas disséminer le risque à grande échelle.
- Perte économique : Plus une erreur arrive loin dans le processus de fabrication et de distribution, plus elle coûte cher à l'entreprise. Car une fois commercialisé le lot doit être tiré, recontrôler et au pire des cas détruit et les pertes économiques ainsi sont de plus en plus importantes.
- Réputation de l'entreprise : L'opinion publique génère des situations de crise très défavorables pour le laboratoire mis en cause.

La contamination croisée et enjeux

II.5 Maîtrise de la contamination croisée

II.5.1 Maîtrise préventive de la contamination croisée

Après avoir utilisé l'approche des 5M pour identifier les différentes sources de la contamination croisée, préalablement détaillé juste en haut dans le point II.3, cette approche nous permet par la suite d'identifier et de concevoir les moyens de prévention pouvant être mis en place pour lutter contre la contamination croisée, car sa détection est difficile et les contrôles qualité ne permettent pas toujours de la révéler. C'est pourquoi il est primordial de maîtriser la contamination avant son apparition.

II.5.1.1 Milieu

II.5.1.1.1 Les locaux

Les BPF préconisent l'utilisation des locaux conçus pour diminuer les risques d'erreurs, de confusion, des contaminations croisées et de permettre un entretien efficace. De ce fait elles mettent en place un ensemble des directives en termes de conception des locaux :

➤ **Limiter l'entrée des contaminants**

L'organisation et l'implantation des locaux doit permettre le respect et la gestion des flux matières et personne qui doit suivre le principe de la marche en avant. Les contaminants particuliers étant essentiellement véhiculés par l'air ambiant, il faudra veiller à une circulation et un traitement d'air suffisant selon une cascade de pressions permettant d'éviter l'entrée des contaminants et la mise en place d'une zone à atmosphère contrôlée, décrite dans les **BPF** comme une « Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes ». Ce type d'installation est obligatoire notamment dans le cas de la fabrication des médicaments stériles. [19]

➤ **La séparation des différentes zones de productions**

La séparation peut être faite dans le temps, c'est-à-dire selon le principe du travail par campagnes pour les lignes multi-produits, ou dans l'espace. Les BPF exigent de dédier les équipements pour la production de certains types de médicaments (pénicillines, vaccins vivants, autres produits biologiques). [13]

➤ **Empêcher la sortie des contaminants**

Ceci est assuré par la mise en place de **SAS** pour le personnel qui va des vestiaires au poste de travail ainsi que pour les produits finis et les déchets. Il ne doit pas y avoir d'ouverture directe de la zone à atmosphère contrôlée **ZAC** vers des zones à atmosphère non contrôlée (air extérieur).

La contamination croisée et enjeux

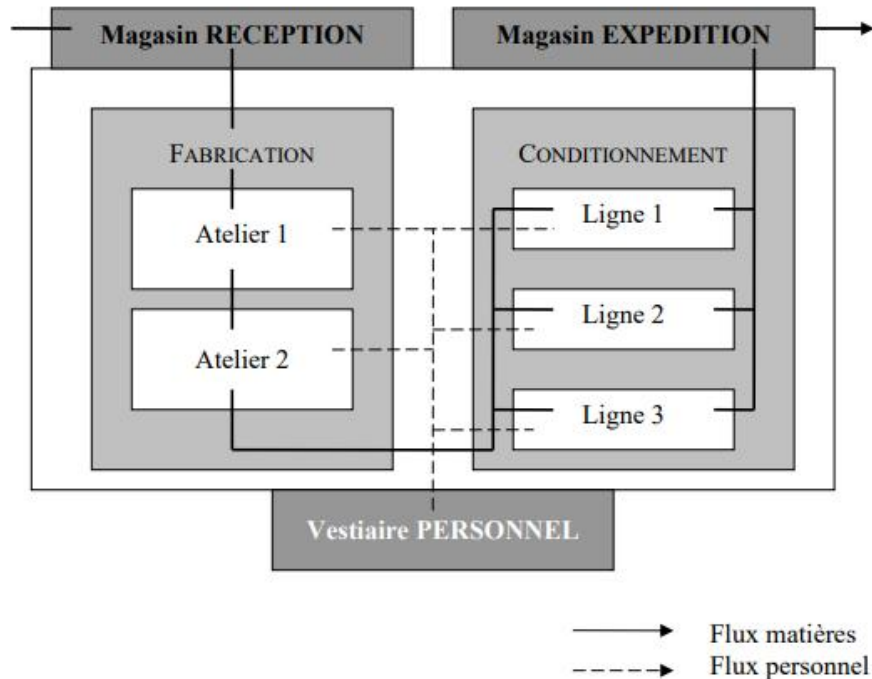


Figure 3 : Organisation des unités de production. [18]

II.5.1.1.2 Le traitement d'eau

L'eau entrant en contact avec les produits et les équipements doit répondre aux exigences de qualité décrite dans les pharmacopées en vigueur. Les BPF précisent que l'eau doit être stockée le moins longtemps possible, et distribuée de préférence par une circulation constante (boucle) maintenue à plus de 70°C, pour éviter la prolifération des micro-organismes. [13]

II.5.1.1.3 La température

Elle doit être contrôlée et restée confortable afin de ne pas incommoder les opérateurs dans la réalisation de leurs tâches. La température des zones de production ne doit pas favoriser aussi la prolifération des micro-organismes.

II.5.1.2 Matière

Les matières premières, les produits semi-finis, produits finis ou les articles de conditionnement, doivent être identifiées de manière à éviter toute erreur d'utilisation et stockés dans leurs conditions de stabilité dans des récipients hermétiques de façon à éviter leur dégradation et leur contamination.

La contamination croisée et enjeux

II.5.1.3 Main d'œuvre

Par leur formation, leur tenue et leur comportement, les opérateurs participent à diminuer les risques de contamination, qui constituent une source principale. La mise en place de certaines conditions est indispensable :

➤ Sensibilisation aux exigences des BPF

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) exprime clairement à partir des lignes directrices dans la partie formation, la nécessité d'assurer à tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production et/ou de contrôle les notions suivantes : [13]

- des formations de base sur les concepts de l'assurance qualité et des BPF,
- des formations appropriées aux tâches qui leur sont attribuées,
- une formation spéciale pour les personnes travaillant dans des zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier,
- des formations aux techniques de nettoyage.

➤ Habillage du personnel

Le port de vêtements adaptés remplit donc un premier rôle de barrière à l'émission des contaminants par le personnel, avec des degrés d'efficacité ajustés à la sensibilité des produits à préserver. [20]

Des procédures relatives à l'habillage du personnel doivent être comprises et observées de façon stricte. Elles précisent :

- les règles d'habillage dans les vestiaires,
- les habillages zone grise et zone blanche,
- les fréquences de changements de tenue,
- l'entretien des tenues,
- les changements de tenue en fonction des zones.

➤ Les règles de comportement et d'hygiène

Il est interdit de boire, manger, mâcher, fumer, de garder de la nourriture, des boissons, des médicaments personnels dans les zones où la qualité du produit pourrait en être affectée. Le lavage des mains est une étape simple mais des plus importantes pour éviter la contamination du produit et la contamination par le produit. Les **BPF** précisent que « le contact entre les mains de l'opérateur et les produits doit être évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits ».

II.5.1.4 Méthodes

En règle générale, des méthodes de travail inadaptées ou non validées risquent d'augmenter les possibilités de contamination des produits fabriqués. La contamination ainsi

La contamination croisée et enjeux

sera d'autant plus faible que les méthodes de travail seront validées et rédigées sous forme de procédures suffisamment détaillées. L'impact de chaque étape d'une opération sur la contamination du produit, de l'équipement ou même de l'opérateur doit être étudié et les précautions nécessaires doivent être préconisées afin d'éviter toute confusion ou erreur de manipulation.

II.5.1.5 Matériels

➤ Le matériel de production

Est conçu en fonction de son utilisation mais aussi de façon à faciliter son nettoyage. Les matériaux à partir desquels sont fabriqués les équipements doivent répondre dans les meilleurs des cas aux critères suivants ;

- **Être chimiquement inerte** : Afin d'éviter toute réaction avec les produits et les agents de nettoyage.
- **Avoir une surface lisse** : Permettant une meilleure action des agents désinfectants et ne pas favoriser la rétention des résidus des produits et des micro-organismes.
- **Avoir une bonne résistance mécanique** : Certains procédés de fabrication et/ou de nettoyage préconisent des températures et des pressions élevées. Ces conditions doivent être supportées par les matériaux.

Parmi les matériaux le plus utilisé dans la construction des équipements de production pharmaceutique, des outils de nettoyage et de prélèvements, l'inox dit pharmaceutique qui répond aux critères suscités. [18]

➤ Le vide de ligne

Le vide de ligne est une étape indispensable dans la prévention de la contamination croisée. Cette étape consiste à débarrasser les lignes de conditionnement et les zones de travail de tout élément engagé dans la précédente production et devenant inutiles pour la suivante. Cette étape est systématiquement vérifiée et intervient avant l'étape de nettoyage.

➤ Le matériel de maintenance

Le matériel de nettoyage ne doit pas être une source supplémentaire de contamination. Il devra être qualifié au même titre que le matériel de production. Et il ne doit présenter aucun risque pour les produits.

II.5.2 Maîtrise curative de la contamination croisée : Le nettoyage

II.5.2.1 Définition

Selon la définition de l'AFNOR (Norme 50-109), « le nettoyage est une opération qui consiste à éliminer d'une surface donnée toute souillure visible ou invisible pouvant s'y trouver. » [21]

La contamination croisée et enjeux

Le nettoyage est « l'action de séparer et d'éliminer des souillures généralement visibles d'une surface ». L'objectif à atteindre est du domaine de la propreté visuelle. [22]

II.5.2.2 Intérêt de nettoyage

Le nettoyage des outils et des équipements fait partie des opérations les plus importantes dans le processus de production d'un produit pharmaceutique. Entre chaque lot de produit, les lignes sont vidées et nettoyées selon les procédures de vide de ligne et de nettoyage en vigueur dont l'objectif est d'éliminer toutes traces de souillures ou de contaminants, et de maîtriser du mieux possible le risque de contamination croisée et garder par conséquent un rendement de production optimal d'un produit de qualité qui répond aux exigences réglementaires.

II.5.2.3 Mécanisme de nettoyage

C'est un phénomène physique de l'élimination à un milieu solide des souillures qui adhèrent, on parle alors plus spécifiquement de détergence. Cette détergence va représenter tous les phénomènes physiques qui visent à éliminer les souillures par leur mise en suspension ou en dispersion dans la solution de lavage. [23]

Au cours d'un nettoyage, trois interactions (équilibres) sont rencontrées, elles sont présentées dans la figure 8 :

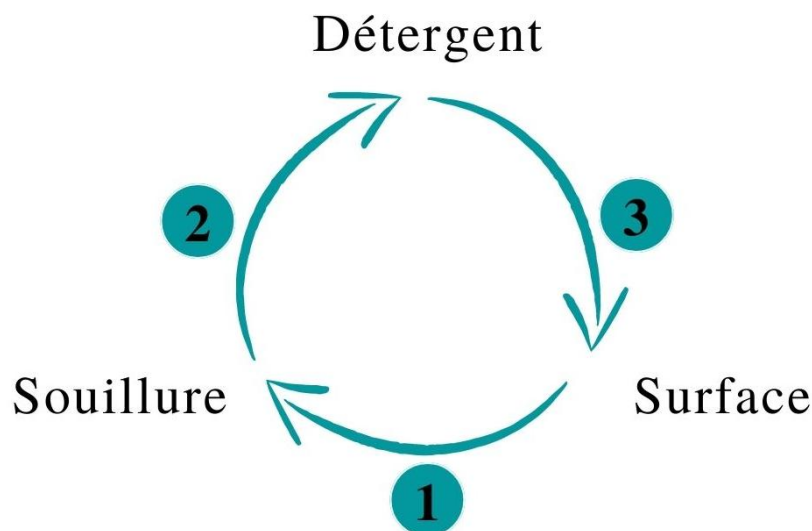


Figure 4 : Les interactions au cours du nettoyage. [24]

Équilibre 1 : Interaction surface – souillure.

Équilibre 2 : Interaction surface – détergent.

Équilibre 3 : Interaction détergent – surface.

La contamination croisée et enjeux

II.5.2.4 Types de nettoyage

En industrie pharmaceutique, il est obligatoire de disposer des méthodes efficaces de nettoyage des équipements. Ces méthodes sont décrites et détaillées dans des procédures validées afin de garantir la qualité du produit et l'entretien des équipements.

Trois types de nettoyage sont rencontrés : [24]

II.5.2.4.1 Nettoyage manuel

Ce mode de nettoyage est reposé sur la force mécanique du personnel qui doit être formé sur la procédure suivie, l'opérateur et à l'aide des outils variés (tels que les brosses mécaniques ou le nettoyeur à haute pression) et des agents chimiques appropriés (les détergents et les désinfectants) doit assurer un nettoyage convenable et couvre de toutes les zones critiques des équipements.

Le nettoyage manuel est intéressant pour les petites pièces ou les zones difficiles à nettoyer qui ne seraient pas accessibles par d'autres moyens, les principaux inconvénients de ce type de nettoyage est le manque de reproductibilité entre opérateurs, l'erreur humaine et le risque des produits chimique sur les manipulateurs.

II.5.2.4.2 Nettoyage semi-automatique

Le nettoyage semi-automatique est un système automatisé mais qui nécessite l'intervention de l'opérateur pour sa manipulation et son fonctionnement.

C'est une succession d'étapes manuelles et automatiques, dont le but est de palier contre l'inconvénient du nettoyage manuel lié à l'intervention des opérateurs. Car ce type de nettoyage présente l'avantage de réduire le contact entre les opérateurs et les solutions détergentes ce qui améliore la sécurité du personnel d'un côté et augmenter la reproductibilité d'un autre côté. Le meilleur exemple est le lavage en machine à laver industrielles.

II.5.2.4.3 Nettoyage automatique

L'équipement est nettoyé sans démontage préalable d'où le terme « le nettoyage en place » (NEP) ou « cleaning in place » en anglais, ce type de nettoyage ne requiert aucune intervention de l'opérateur. Il est entièrement automatisé en employant des techniques d'aspersion (pression par les fluides circulants) et d'ultrasons (alternance de surpression et de dépression). Bien que l'intervention de l'opérateur soit réduite, il est primordial de superviser le bon déroulement du nettoyage notamment en contrôlant les enregistrements séquentiels.

Ce sont des installations lourdes et coûteuses mais elles permettent d'obtenir un gain de temps et une meilleure reproductibilité de nettoyage.

La contamination croisée et enjeux

II.5.2.4.4 Comparaison entre le nettoyage manuel et automatique

Tableau 4 : Comparaison entre le nettoyage manuel et automatique. [25]

	Nettoyage manuel	Nettoyage automatique
Détergent	Faible concentration de détergent Détergent moussant PH compris entre 7 et 10	Faible concentration de détergent Détergent peu moussant PH alcalin
Température	Température faible	Température très forte
Force mécanique	Non uniforme Difficile à quantifier Force relativement élevée	Plus uniforme Difficile à quantifier Force relativement faible
Temps	Temps faible Temps de latence entre les différentes étapes est varié	Temps élevé Temps de latence entre les différentes étapes est contrôlé
Documentation	Difficile à documenter	Facile à documenter
Reproductibilité	Non reproductible	Reproductible
Coût	Coût relativement élevé (intervention humaine, usage non contrôlé de l'eau et de détergent)	Coût modéré
Sécurité	Risque élevé pour l'opérateur (surface chaude, produits chimiques parfois toxiques)	Risque réduit pour l'opérateur

II.5.2.5 Les facteurs influençant le nettoyage

Le nettoyage est la résultante de l'interférence de quatre facteurs interdépendants qui sont la clé d'un nettoyage réussi, il faut donc trouver le meilleur équilibre possible entre ces facteurs lors de la mise en place de la procédure de nettoyage appropriée afin d'obtenir un équipement visuellement propre et qui répond aux limites fixées :

II.5.2.5.1 Action chimique

La solution de nettoyage est constituée de l'eau (pour les souillures hydrosolubles) et le plus souvent de détergent (pour les souillures minérales et organiques), le choix du détergent optimal dépend de :

La contamination croisée et enjeux

- Sa nature : adaptée d'une part au type de salissure et d'autre part à la surface à nettoyer
- Sa concentration : à noter que l'efficacité du nettoyage n'est pas dépendante à la concentration du détergent. En effet au-dessus d'une certaine concentration des difficultés de rinçage peuvent être observées, des traces de détergent peuvent subsister et une toxicité tant pour l'opérateur que pour l'environnement.
En règle générale, la solution de nettoyage est utilisée à une concentration de 2 à 5 %.
[23]

II.5.2.5.2 Action mécanique

Elle joue un rôle très important dans l'efficacité du nettoyage et intervient à tous les stades de nettoyage pour mettre la surface à nettoyer constamment en contact avec la solution détergente. L'action mécanique sera différente si le lavage est manuel ou automatique. En effet, le nettoyage manuel dépendra des actions de frottements réalisés par les opérateurs, d'où la nécessité de programmer des formations convenables aux opérateurs pour s'assurer de la réussite des opérations de nettoyage.

Concernant le nettoyage automatique, ce sera la distance buse de nettoyage/surface et l'angle d'impact de la solution de lavage sur la surface à nettoyer qui auront une influence sur l'efficacité du nettoyage.

II.5.2.5.3 La température

La température peut accélérer ou ralentir l'effet nettoyant de certains principes actifs, elle permet de :

- Abaisser la tension superficielle en améliorant l'adsorption des tensioactifs aux interfaces.
- Accélérer la cinétique des réactions chimiques telles que la saponification et l'hydrolyse.
- Ramollir les huiles, graisses, cires et faciliter la pénétration du détergent.
- Faciliter l'action séquestrant de certains adjuvants notamment les phosphates.

Il faut donc déterminer la température optimale de lavage pour permettre une bonne élimination des salissures et une meilleure efficacité du détergent.

II.5.2.5.4 Temps de contact

Le temps de contact entre le détergent et la surface à nettoyer est un paramètre critique pour que l'action du détergent soit efficace. Pour le nettoyage automatique, la détermination de la durée d'action est très importante pour garantir un bon nettoyage, mais on

La contamination croisée et enjeux

doit signaler que dans certain cas une durée de nettoyage trop importante peut favoriser la corrosion de la surface à nettoyer, c'est pourquoi, les industriels pharmaceutiques déterminent un temps de séjour maximal à l'étape de nettoyage.

Ces quatre paramètres sont réunis dans le cercle de Sinner représenté dans la figure suivante

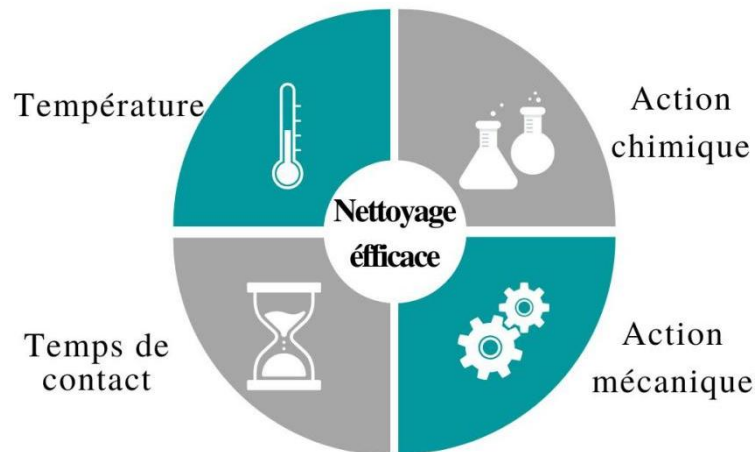


Figure 5 : Cercle de sinner. [26]

II.5.2.6 Les dix principes du nettoyage

Il existe 10 principes à respecter pour garantir la bonne efficacité du procédé de nettoyage :

1. Le processus de nettoyage doit être compatible avec les activités de production et avec la classe d'air du local de production (matériels qualifiés et moyens adaptés).
2. Les surfaces à nettoyer ne doivent pas être altérées par le processus de nettoyage (limiter l'abrasivité du procédé de nettoyage, compatibilité des détergents avec les matériaux à nettoyer).
3. Le nettoyage ne doit pas diluer ou étaler la souillure sur les surfaces.
4. Le nettoyage ne doit pas apporter de contamination supplémentaire.
5. Le nettoyage ne doit pas être un vecteur de contamination par transfert de contaminants d'une zone vers une autre.
6. Le procédé de nettoyage doit commencer dans la zone la plus critique (qui est la plus sensible à la contamination) pour se terminer dans la zone la moins critique.

La contamination croisée et enjeux

7. Le procédé de nettoyage doit se dérouler de la zone la plus sale vers la zone la moins sale (cependant, si ce principe est en contradiction avec le principe 6, le principe 6 est prioritaire).
8. Il faut réaliser le nettoyage d'une zone dans le sens des flux d'air.
9. Le personnel doit être formé et habilité à réaliser les opérations de nettoyage et les équipements doivent être qualifiés. L'opérateur en charge du nettoyage est tenu de respecter le plus justement possible le mode opératoire.
10. Il faut toujours respecter les règles de sécurité lors des opérations de nettoyage pour limiter les risques pour l'opérateur, les risques pour le médicament et les risques pour l'environnement. [23]

II.5.2.7 Cadre réglementaire du procédé de nettoyage

Le nettoyage est un processus largement traité par les organisations internationales, vue de son importance, car il influence directement la qualité du produit.

II.5.2.7.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les BPF constituent un référentiel réglementaire opposable lors des inspections des établissements pharmaceutiques par les autorités responsables, ainsi dans la mise en évidence de la procédure du nettoyage par les responsables de la qualité. Car elles fournissent des notions obligatoires, essentielles et bien définies en ce qui concerne le nettoyage :

II.5.2.7.1.1 Chapitre 3 des BPF : Locaux et matériel

Ce chapitre est basé sur le principe que les locaux et le matériel : « Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits ». [13]

Il est notamment mentionné qu'ils doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer.

II.5.2.7.1.1.1 Les locaux

On trouve plusieurs sous chapitres qui ont pour objet de déterminer les mesures à suivre afin de prévenir tout risque de contamination croisée lors de la conception des locaux :

3.7. Les locaux doivent, de préférence, être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.

3.9. Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaire, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints.

Ainsi que leur entretien :

La contamination croisée et enjeux

3.2. Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement ; les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits. Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites et détaillées.

II.5.2.7.1.1.2 Le matériel

Le matériel de fabrication doit être conçu, installé de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées, et rangées dans un endroit propre et sec de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination. Comme décrit dans les sous chapitre **3.36** et **3.38** des BPF.

Il ne doit également présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.

Disons que le matériel utilisé et plus précisément celui qui est en contact direct avec le produit finis, devra être adaptée de manière à éviter au maximum les risques de confusions ou de contamination et satisfaire la qualité attendue.

Les BPF ont consacré le sous chapitre **3.37** pour tirer l'attention concernant le matériel de lavage et de nettoyage qui devra être qualifié au même titre que le matériel de production et ne doit en aucun cas présenter une source de contamination croisée. Ce qui confirme les points 4 et 5 des 10 principes de nettoyage préalablement cités.

II.5.2.7.1.2 Chapitre 4 des BPF : Documentation

L'application de bonnes pratiques documentaires constitue un élément essentiel pour contrôler, surveiller et enregistrer toutes les activités influent directement ou indirectement sur tous les aspects de la qualité des médicaments. Parmi ces activités on a le nettoyage, vue sa grande importance en particulier lors du nettoyage des équipements critiques, il est cité dans le chapitre **4.18** « Les instructions de fabrication doivent comporter les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service des équipements critiques (par exemple, pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation) ».

Ainsi dans le chapitre **4.29** « Des politiques, procédures, des protocoles et des rapports écrits, ainsi que, le cas échéant, les enregistrements des actions décidées ou des conclusions doivent être établis pour (...) l'entretien, le nettoyage et la désinfection ».

On déduit des notions ci-dessus qu'avant d'entamer le nettoyage proprement dit, toutes les étapes ainsi que les instructions nécessaires doivent être mentionnées dans des procédures (tel que procédures opératoires standardisées ou POS).

« Les équipements principaux ou critiques en fabrication comme en contrôle de la qualité et les locaux de production doivent être accompagnés d'un cahier de route mentionnant, par ordre chronologique, et selon les cas, l'utilisation qui en est faite, les opérations d'étalonnage, d'entretien, de nettoyage ou de réparation avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations. ». Chapitre **4.31** des BPF.

La contamination croisée et enjeux

La traçabilité permet de suivre l'enchaînement des processus tout au long de la production, y compris le nettoyage. Ce qui explique le texte précédent qui indique que l'opérateur impliqué dans le nettoyage doit disposer les informations nécessaires et suffisantes après chaque opération de nettoyage.

II.5.2.7.2 FDA- cGMP

Le guide des GMP de 1968 indiquait simplement qu'« on doit maintenir les équipements propres et rangés ». Le guide des GMP de 1978 ajoute à cela la notion de prévention : « le moyen le plus rationnel de maintenir un équipement propre est de prévenir des risques de contamination et d'altération des produits ». [27]

Par la suite, le FDA s'est intéressé aux problèmes de contamination dus à des nettoyages insuffisants ou à une maintenance défectueuse des équipements ou des installations, afin de prévenir les risques de contamination croisée.

Chapitre III: Gestion du risque de la contamination croisée

Gestion du risque de la contamination croisée

III.1. Définition

Dans le monde de l'industrie pharmaceutique, les risques doivent être maîtrisés pour assurer la qualité des produits et la sécurité des patients, mais aussi pour des raisons réglementaires et économiques. On parle alors de la gestion ou du management des risques.

La gestion des risques qualité fait partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace. Elle peut fournir une approche proactive pour identifier, évaluer et pour contrôler des risques potentiels de qualité tout au long du cycle de vie du produit. Cette notion a été traitée en long et en large dans les textes de l'ICH Q9 « Quality Risk Management », qui définit la gestion des risques qualité comme : « Application systématique de la politique, des procédures et des pratiques de gestion de la qualité lors de l'appréciation, de la maîtrise/contrôle, de la communication et de l'examen/revue du risque ». [28]

Les textes de l'ICH Q9 indiquent que l'application de la gestion de risque est « optionnelle » dans les différents domaines de son champ d'application mais peut entraîner de nombreux bénéfices si elle est utilisée correctement, ils précisent aussi que l'approche n'est pas uniquement dédiée à l'environnement de la production pharmaceutique, elle est également applicable au développement et à la préparation du module Qualité du dossier d'enregistrement.

D'autre part, le texte constitue un support pour les autorités compétentes dans l'évaluation de la partie qualité du dossier d'AMM et lors des inspections des établissements pharmaceutiques.

Un modèle de gestion du risque qualité est schématisé dans le diagramme suivant :

Gestion du risque de la contamination croisée

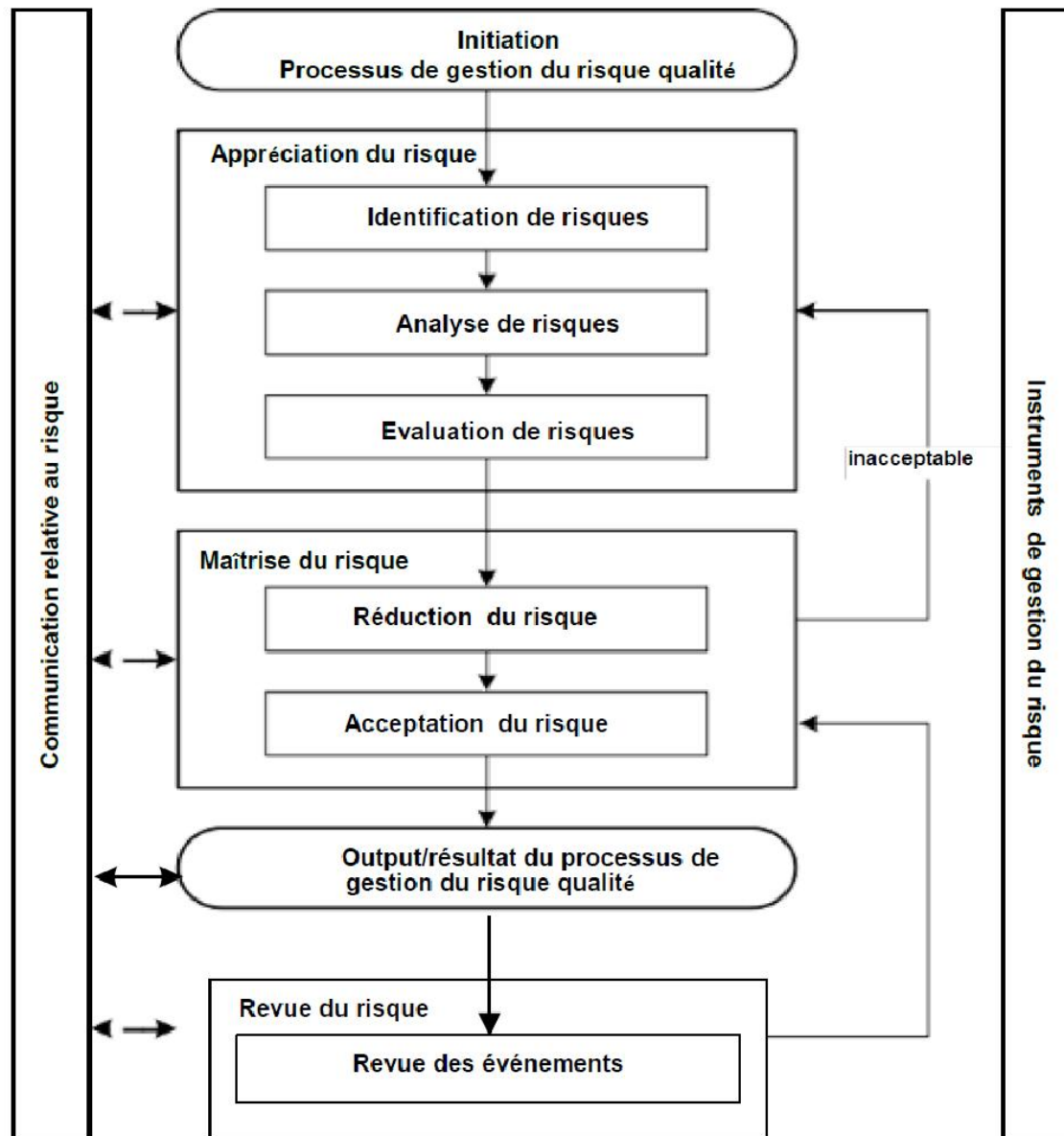


Figure 6 : Procédé de gestion du risque qualité classique défini par l'ICH Q9. [28]

III.2 Appréciation du risque

Très couramment utilisé dans la littérature scientifique sous l'expression « Risk assessment », c'est un enchaînement d'étapes qui consiste à identifier le danger puis l'analyser en utilisant les meilleures informations et connaissances disponibles.

III.2.1 Identification du risque

L'étude de risque qualité commence par l'identification du risque qui doit répondre à la question « Qu'est-ce qui peut mal se passer ? ».

Cela consiste à décrire et lister de façon très précise les incertitudes pouvant avoir une incidence sur un ou plusieurs objectifs. Une tâche assez complexe car la nature du risque est

Gestion du risque de la contamination croisée

difficile à prévoir ce qui convient à bien maîtriser tous les processus et les activités de l'entreprise, et à utiliser toutes données disponibles, analyses théoriques ainsi qu'aux problèmes remontés par les participants à l'analyse. La fiabilité des données utilisées lors de cette étape constitue une base solide afin de mener à bien la suite du processus de gestion du risque.

III.2.2 Analyse du risque

Après avoir identifié le risque on doit l'estimer en répondant à la question « est-il possible que cela arrive souvent, et si oui : est-ce détectable ? »

C'est un processus qualitatif et quantitatif qui relie la probabilité d'occurrence à la gravité. Afin de développer une méthodologie systématique de gestion de risque, l'ICH Q9 propose une structure du processus d'initiation et de déroulement d'une telle approche. Cette structure inclut la définition du champ d'application de l'analyse, la sélection de l'équipe qui conduira l'analyse et la sélection de l'outil d'évaluation des risques.

III.2.3 Évaluation du risque

C'est une comparaison entre le risque identifié par rapport à des critères de risque donnés (la recherche de l'impact potentiel du risque sur la stratégie de l'entreprise grâce à un jugement subjectif combiné à un modèle mathématique).

Autrement dit c'est la réponse à la question « quelles conséquences cela aurait-il, quelle criticité ? ». Le résultat de cette estimation peut être interpréter qualitativement et/ou quantitativement.

Dans le premier cas il est exprimé sous formes de trois niveaux « faible, moyen, élevé ». A l'opposé, si le risque est exprimé de façon quantitative, il sera caractérisé par une probabilité numérique ou un score de risque.

Connaître le niveau de risque permet de hiérarchiser et prioriser les actions d'amélioration à mettre en place lors de l'étape de maîtrise du risque.

III.3 Maîtrise du risque

Autrement dit « Risk control ». Après avoir apprécié le risque deux cas de figure apparaissent en fonction du niveau d'acceptation du risque :

- L'acceptation du risque s'il est inférieur au niveau acceptable défini, alors il pourra être accepté tel quel.
- L'élimination ou la réduction du risque, s'il dépasse le niveau acceptable grâce à la mise en place de différentes actions de correction et de prévention afin de :
 - Réduire la gravité de l'événement provoqué par le risque.
 - Diminuer la probabilité d'apparition du risque.
 - Augmenter les moyens de détection.

Gestion du risque de la contamination croisée

III.4 Communication sur le risque

L'ICH Q9 utilise le terme « Risk communication » qui exige une communication entre les personnes en charge de la décision. Les membres du projet, liés de près ou de loin à l'analyse de risque, peuvent fournir des renseignements, leur savoir-faire ou leur point de vue tout au long du processus, ce qui permet un échange d'information et d'expérience pour mener une appréciation et une maîtrise pertinente et efficace des risques.

III.5 Revue du risque

Lorsque les mesures de gestion du risque sont mises en place, la dernière étape du processus est la réévaluation des risques, c'est le « risk review » ou « revue du risque ». Les résultats du processus de gestion du risque doivent être revus et suivis en permanence afin de prendre en compte les nouvelles connaissances et expériences acquises.

Cette étape intervient plus tard dans le processus, quand l'entreprise a acquis suffisamment de recul pour évaluer l'efficacité des actions mises en place. De plus, certains événements peuvent avoir un impact sur l'analyse de risque initiale, qu'ils soient planifiés (résultats de revue produit, inspections, audits, maîtrise des changements) ou non (cause racine issue d'une investigation, rappel. L'entreprise doit rester vigilante à ce que les actions correctives et préventives mises en place ne génèrent pas de nouveaux risques, ou n'augmentent pas l'importance d'autres risques existants, on parlera d'effets rebonds.

Il est donc utile de réévaluer le risque, après la mise en place des actions de réduction du risque, pour identifier et évaluer les changements induits. La fréquence de revue est en fonction du niveau de risque. Elle aboutit à une nouvelle cotation des risques et une réévaluation de leur acceptabilité.

III.6 Objectifs de la gestion des risques

La démarche de gestion des risques vise à concilier la prise de risque avec la maîtrise des dangers qui l'accompagnent et donc à rendre le risque acceptable. Elle recherche un équilibre entre le bénéfice attendu et le risque accepté.

Différents objectifs peuvent être assignés à la gestion des risques selon le contexte et le domaine d'activité :

- La sécurité des personnes : clients ou usagers, personnel, personnes situées dans l'environnement. La maîtrise du risque écologique et la protection de l'environnement peuvent être intégrées dans cette catégorie d'objectifs.
- La sécurité financière et la pérennité de l'entreprise. L'optimisation des coûts générés par la prévention des risques est également un objectif recherché.
- La préservation de l'image et de la réputation de l'entreprise : l'atteinte à la réputation de l'entreprise, à son image, est un risque majeur. On peut alors définir ce risque

Gestion du risque de la contamination croisée

comme ce qui affecte la confiance à long terme des parties prenantes (fournisseurs, clients, salariés, actionnaires).

- La sécurité juridique : les professionnels savent que leur responsabilité pénale personnelle ou celle de l'entreprise elle-même peut être engagée lorsqu'un dommage se produit. Apporter la preuve au juge que des mesures de prévention et de gestion des risques avaient été mises en place permet aux professionnels d'assurer qu'ils ont bien respecté les réglementations en vigueur.
- L'assurabilité, c'est-à-dire la possibilité de contracter une assurance à un coût raisonnable. La mise en place d'un dispositif de gestion des risques constitue un élément favorable pour maintenir l'assurabilité d'un établissement.

III.7 Cadre réglementaire applicable dans la gestion de risque qualité

III.7.1 ANSM

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé est un acteur public représentant l'État pour permettre l'accès aux produits de santé en France et assurer leur sécurité tout au long de leur cycle de vie. Depuis le 1er mai 2012, elle s'est substituée à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Elle reprendra ses missions, ses obligations et son rôle de garant de la sécurité des patients lors de l'utilisation des médicaments et des produits de santé. [29]

L'une des principales missions de l'ANSM est la publication des Bonnes Pratiques de Fabrication. Elle a également comme missions l'évaluation scientifique incluant l'activité de vigilance, le contrôle en laboratoire et de la publicité, l'inspection sur site pour l'ensemble de ces produits ainsi que l'information des professionnels de santé et du public.

III.7.2 BPF

Les BPF sont un ensemble de règles utilisées lors de la production de produits pharmaceutiques pour garantir la sécurité et l'identification correcte et la pureté des médicaments. Elles définissent les éléments qui peuvent garantir la qualité des médicaments et la notion d'assurance qualité. Ce texte a valeur légale et son application est vérifiée par les organismes de réglementation tels que l'Agence Nationale des produits pharmaceutiques (ANPP) et le ministère de la santé lors des contrôles ou lors des demandes d'autorisation de fabrication. L'accès au marché des médicaments doit être conforme aux BPF.

En Europe, les BPF ont pour la première fois été définies au niveau communautaire avec la directive 91/3561 CEE. Puis la directive 2003/94/CE de la commission du 08 octobre 2003 a établi les nouveaux principes et les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain. La version des BPF publiée au bulletin officiel n°2011/8bis intègre la gestion du risque qualité.

Gestion du risque de la contamination croisée

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme " un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ". [30]

Les BPF Actuelles, sont organisés en 4 parties :

1. Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain.
2. Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments.
3. Documents relatifs aux BPF (ICH Q9, ICH Q10 et Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot) dont l'application reste facultative. Néanmoins, leur application devrait faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication.
4. Guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante. [13]

Aux questions d'ordre général concernant les BPF abordées dans les parties I et II, ont été ajoutées des annexes apportant des éléments complémentaires dans certains domaines d'activités plus spécifiques. Certains procédés de fabrication sont concernés par plusieurs annexes, qui s'appliquent donc simultanément (par exemple, les annexes sur les médicaments stériles, les produits radio-pharmaceutiques, les gaz médicaux, les médicaments à base de plantes ...). [13]

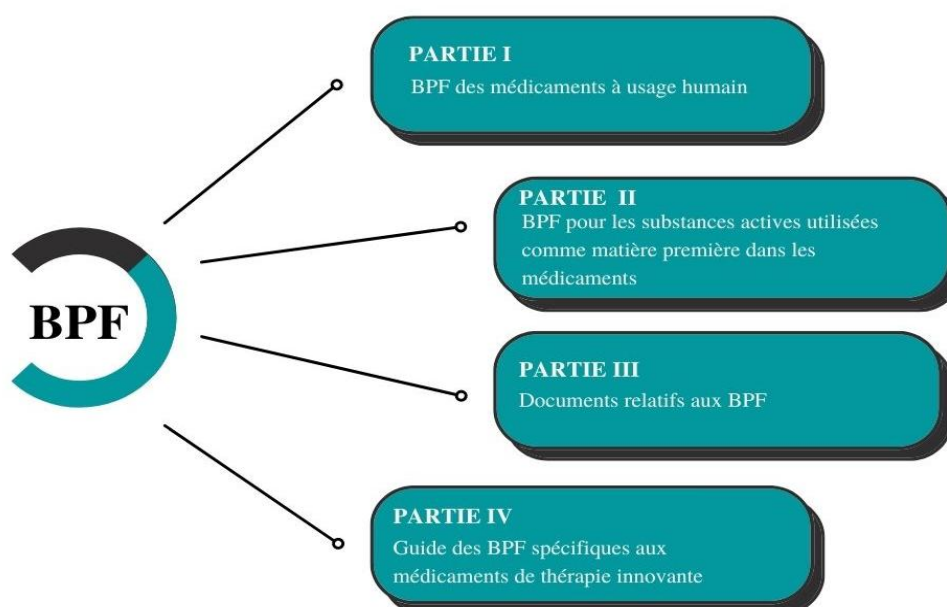


Figure 7 : Organisation des BPF.

Gestion du risque de la contamination croisée

La finalité des BPF est d'effectuer la fabrication d'un médicament par des personnes qualifiées, dans un environnement adéquat et de manière reproductible, pour obtenir un médicament en conformité avec les normes en vigueur en matière de sécurité, d'efficacité et de qualité.

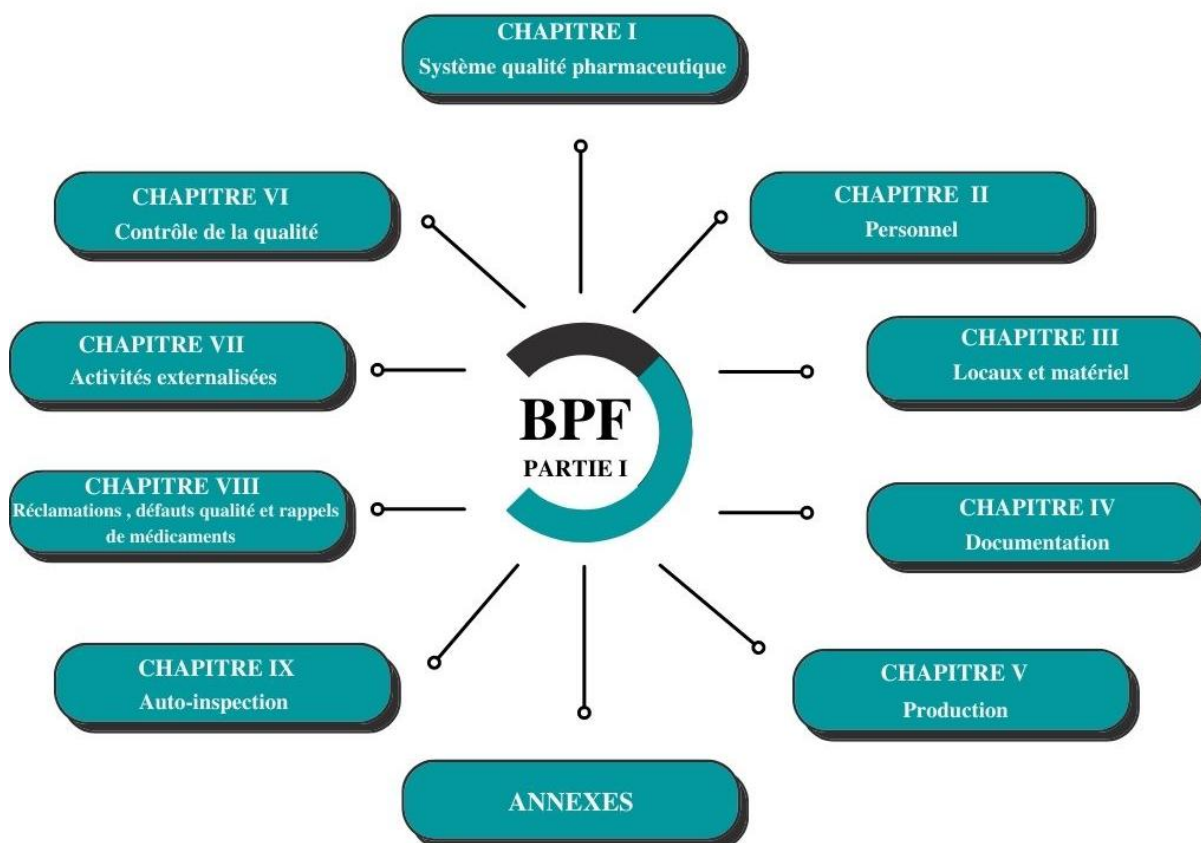


Figure 8 : Principaux chapitres des BPF des médicaments à usage humain.

Les chapitres de la première partie des BPF portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle :

- Un processus de fabrication déterminé et des étapes critiques validées.
- Un personnel de production et de contrôle de la qualité formé et qualifié.
- Des locaux, un stockage et un transport adaptés.
- Des installations suffisantes et qualifiées.
- Des instructions et des modes opératoires écrits approuvés.
- La traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de lot.
- Des systèmes d'enregistrement et d'examen des réclamations.

Gestion du risque de la contamination croisée

- Un système d'audit interne permettant la vérification de la mise en application et le monitoring des BPF.

III.7.3 FDA

Food and Drug Administration " Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux " est l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments. Cet organisme a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis.

La Food and Drug Administration (FDA) est chargée de protéger la santé publique en garantissant l'innocuité, l'efficacité et la sécurité des médicaments à usage humain et vétérinaire, des produits biologiques et des dispositifs médicaux. La FDA est également chargée de faire progresser la santé publique en contribuant à accélérer les innovations qui rendent les produits médicaux plus efficaces, plus sûrs et plus abordables, et en aidant le public à obtenir les informations précises et scientifiques dont il a besoin pour utiliser les produits médicaux et les aliments afin de préserver et d'améliorer sa santé. [31]

Tout comme l'ANSM publie les Bonnes Pratiques de Fabrication, la FDA publie les GMP Good Manufacturing Practices : normes réglementaires permettant de garantir la qualité des produits pharmaceutiques.

A noter que les GMP sont aussi parfois appelées "cGMP" et le "c" signifie "current". La différence entre les deux termes est que les GMP exigent aux fabricants de s'assurer que leurs produits sont sûrs et efficaces, alors que les cGMP leur exigent d'utiliser des technologies et des systèmes à jour et conformes aux réglementations des GMP.

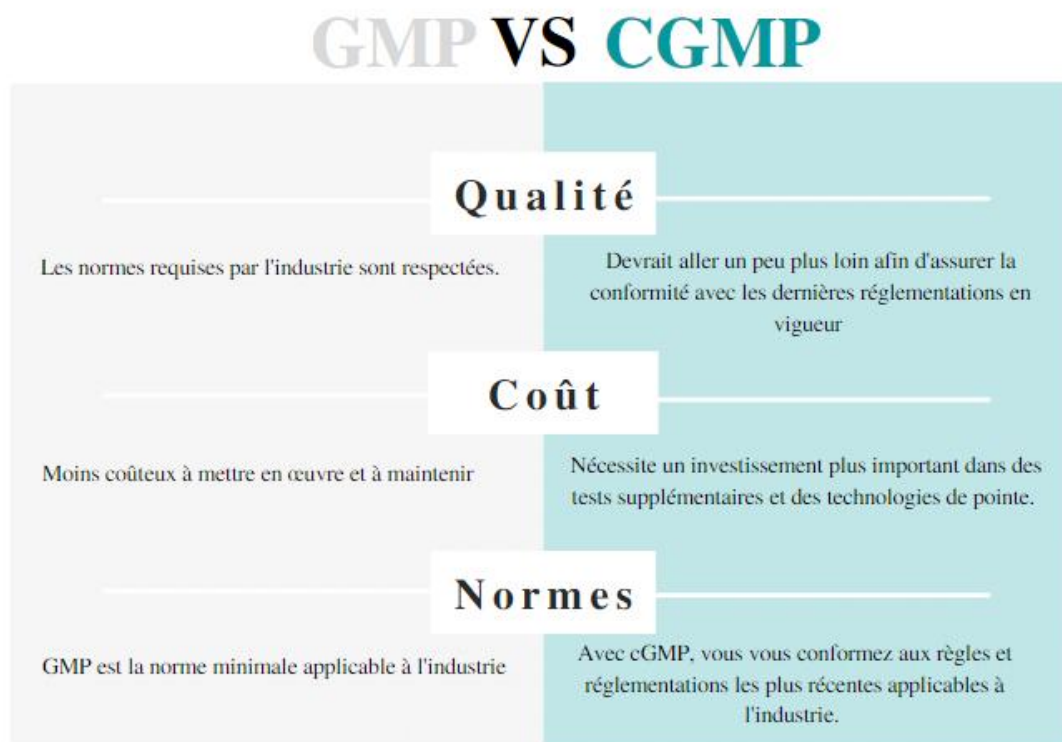


Figure 9 : Comparaison entre GMP et cGMP.[32]

Gestion du risque de la contamination croisée

III.7.4 L'ICH

III.7.4.1 Historique

Le Conseil international d'harmonisation (ICH), anciennement la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH), a tenu les réunions inaugurales de l'Assemblée le 23 octobre 2015, pour établir l'ICH en tant qu'association internationale, une entité juridique de droit Suisse.

Cette étape s'est appuyée sur 25 ans de succès dans l'élaboration de lignes directrices harmonisées pour le développement pharmaceutique mondial et leur réglementation, et sur une reconnaissance de longue date de la nécessité d'harmoniser. [33]

III.7.4.2 La nécessité d'harmoniser

La prise de conscience de l'importance d'une évaluation indépendante des médicaments avant leur mise sur le marché s'est faite à des moments différents selon les régions. Cependant, dans de nombreux cas, cette prise de conscience a été motivée par des tragédies, comme celle de la thalidomide en Europe dans les années 1960.

Pour la plupart des pays, qu'ils aient ou non initié des contrôles d'enregistrement des produits plus tôt, les années 1960 et 1970 ont été marquées par une augmentation rapide des lois, des réglementations et des directives relatives à la communication et à l'évaluation des données sur la sécurité, la qualité et l'efficacité des nouveaux médicaments. À l'époque, l'industrie s'internationalisait et recherchait de nouveaux marchés mondiaux ; toutefois, les divergences entre les exigences techniques des différents pays étaient telles que l'industrie jugeait nécessaire de reproduire de nombreuses procédures d'essai longues et coûteuses pour commercialiser de nouveaux produits à l'échelle internationale.

Le besoin urgent de rationaliser et d'harmoniser la réglementation a été motivé par les préoccupations liées à l'augmentation des coûts des soins de santé, à l'escalade des coûts de la recherche et développement et à la nécessité de répondre aux attentes du public qui souhaite que les nouveaux traitements sûrs et efficaces soient mis à la disposition des patients qui en ont besoin dans un délai minimal. [33]

III.7.4.3 Lancement de l'ICH

L'harmonisation des exigences réglementaires a été lancée par la commission européenne dans les années 1980 dans le but de développer un marché unique des produits pharmaceutiques. Le succès obtenu en Europe a démontré que l'harmonisation était réalisable. Dans le même temps, des discussions ont eu lieu entre l'Europe, le Japon et les États-Unis sur les possibilités d'harmonisation. C'est toutefois lors de la Conférence des autorités de réglementation des médicaments de l'OMS (ICDRA), à Paris, en 1989, que des plans d'action spécifiques ont commencé à se concrétiser. Peu après, les autorités ont pris contact avec la Fédération internationale de l'industrie du médicament (FIIM) pour discuter d'une initiative

Gestion du risque de la contamination croisée

conjointe des autorités réglementaires et de l'industrie en matière d'harmonisation internationale, et l'ICH a été conçue.

La naissance de l'ICH a eu lieu lors d'une réunion en avril 1990, organisée par l'EFPIA à Bruxelles. Les représentants des agences de réglementation et des associations industrielles d'Europe, du Japon et des États-Unis se sont rencontrés, principalement, pour planifier une conférence internationale, mais la réunion a également discuté des implications plus larges et des termes de référence de l'ICH.

Lors de la première réunion du comité directeur de l'ICH, les termes de référence ont été approuvés et il a été décidé que les sujets sélectionnés pour l'harmonisation seraient divisés en quatre critères qui sont à la base de l'approbation et de l'autorisation de nouveaux médicaments :

- ICH S (Sécurité) : 12 lignes directrices pour découvrir les risques potentiels tels que la cancérogénicité, la génotoxicité et la reprotoxicité.
- ICH Q (Qualité) : 14 lignes directrices sur la qualité depuis la matière première jusqu'au produit fini.
- ICH E (Efficacité) : 20 lignes directrices concernent la conception, la conduite, la sécurité et le reporting des essais cliniques.
- ICH M (multidisciplinaire) : 14 lignes directrices comprennent la terminologie médicale de l'ICH, le document technique commun (CTD) et le développement de normes électroniques pour le transfert d'informations réglementaires. [34]

III.7.4.4 L'évolution de l'ICH

Depuis la création de l'ICH en 1990, le processus de l'ICH a progressivement évolué. La première décennie de l'ICH a vu des progrès significatifs dans l'élaboration des lignes directrices de l'ICH sur les thèmes de la sécurité, de la qualité et de l'efficacité. Des travaux ont également été entrepris sur un certain nombre de sujets multidisciplinaires importants, dont le Med DRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) et le CTD (Common Technical Document). À l'aube du nouveau millénaire, la nécessité d'étendre la communication et la diffusion de l'information sur les lignes directrices de l'ICH aux régions non membres de l'ICH est devenue une priorité. Tout au long de la deuxième décennie, l'attention s'est également portée sur la facilitation de la mise en œuvre des lignes directrices de l'ICH dans ses propres régions et sur la mise à jour des lignes directrices de l'ICH déjà existantes au fur et à mesure de l'évolution de la science et de la technologie.

Maintenant dans sa quatrième décennie d'activité, l'attention de l'ICH est dirigée vers l'extension des avantages de l'harmonisation au-delà des régions fondatrices de l'ICH. Une étape importante a été franchie en 2015 pour faciliter cela, qui a vu l'ICH subir une série de changements organisationnels. Ces changements ont consisté en un certain nombre de réformes, notamment : l'augmentation de la portée internationale ; la modification de la structure de gouvernance de l'ICH ; la diffusion de plus d'informations sur les processus de

Gestion du risque de la contamination croisée

l'ICH à un plus grand nombre de parties prenantes ; et l'établissement de l'ICH en tant qu'entité juridique afin de fournir une structure de fonctionnement plus stable.

L'association de l'ICH qui en résulte établit une Assemblée en tant qu'organe directeur général dans le but de concentrer les travaux d'harmonisation de la réglementation pharmaceutique mondiale en un seul lieu, ce qui permet aux autorités de réglementation pharmaceutique et notamment aux organisations industrielles concernées de participer plus activement aux travaux d'harmonisation de l'ICH. [33]

III.7.4.5 ICH Q9

III.7.4.5.1 Introduction

ICH Q9, avec ICH Q8 et Q10, est l'un des thèmes de l'ICH qui encourage le développement d'approches de la qualité fondées sur la science et le risque. L'intention de l'ICH Q9 est d'axer les comportements de l'industrie et des autorités réglementaires sur les deux principes fondamentaux de la gestion des risques pour la qualité, qui sont :

- L'évaluation du risque pour la qualité doit être fondée sur des connaissances scientifiques et être liée en dernier ressort à la protection du patient.
- Le niveau d'effort, de formalité et de documentation du processus de gestion des risques de qualité doit être proportionnel au niveau de risque. [28]

Pour soutenir la mise en œuvre de la gestion des risques de qualité dans les opérations quotidiennes des organismes de réglementation et de l'industrie, certains membres du groupe de travail d'experts ICH Q9 ont préparé un ensemble de diapositives, qui sont destinées à être utilisées à des fins d'information dans l'industrie, les organismes de réglementation et d'autres facilitateurs tels que les consultants. Lors de l'utilisation de ces diapositives, il convient de se rappeler que :

L'un des objectifs est de fournir des orientations générales et des références pour certains des principaux outils ainsi que des exemples qui pourraient être utilisés dans la gestion du risque qualité par l'industrie et les régulateurs.

Les diapositives sont fournies à titre d'illustration et suggèrent des interprétations possibles de la ligne directrice ICH Q9. Il faut se rappeler que le choix d'une méthodologie ou d'outils de gestion des risques particuliers dépend entièrement des faits et circonstances spécifiques liés au risque à gérer.

De nombreuses diapositives contiennent des animations. La visualisation des diapositives dans PowerPoint sous forme de diaporama aidera le lecteur à comprendre le contexte dans lequel la diapositive en question a été élaborée.

Les diapositives ne sont pas destinées à créer de nouvelles attentes au-delà des exigences réglementaires actuelles.

Gestion du risque de la contamination croisée

Les diapositives présentent le point de vue des auteurs sur la théorie et la pratique de la gestion du risque qualité et ne constituent pas une orientation ou une politique officielle pour les autorités de réglementation ou l'industrie.

Les diapositives sont placées dans le domaine public et ne doivent pas être copiées ou republiées à des fins de gain financier.

III.7.4.5.2 ICH Q9 proprement dite

La ligne directrice harmonisée de l'ICH a été finalisée en novembre 2005. Cette ligne directrice fournit des principes et des exemples d'outils pour la gestion des risques de qualité qui peuvent être appliqués à différents aspects de la qualité pharmaceutique.

Ces aspects comprennent le développement, la fabrication, la distribution et les processus d'inspection et de soumission/révision tout au long du cycle de vie des substances médicamenteuses, des médicaments, des produits biologiques et biotechnologiques (y compris l'utilisation de matières premières, de solvants, d'excipients, de matériaux d'emballage et d'étiquetage dans les médicaments). [28]

III.7.5 Les normes ISO

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO travaille en étroite collaboration avec la commission électrotechnique internationale (IEC) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique. [14]

Il s'agit d'une organisation non gouvernementale dont l'objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles.

Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant au secteur industriel technique et économique. Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les séries ISO9000, ISO9001. Tandis que l'ISO31000 traite le management du risque.

➤ **ISO 9000 :2015 : Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire**

Élaborer par le Comité technique ISO/TC 176, fournit les concepts fondamentaux, les principes et le vocabulaire des systèmes de management de la qualité (SMQ) et sert de base aux autres normes relatives aux systèmes de management de la qualité. La présente norme internationale est destinée à aider l'utilisateur à comprendre les concepts fondamentaux, les principes et le vocabulaire du management de la qualité afin de pouvoir mettre en œuvre, de manière efficace et efficiente, un SMQ et de créer de la valeur à partir

Gestion du risque de la contamination croisée

d'autres normes de système de management.

La présente norme internationale propose un SMQ bien défini, fondé sur un cadre intégrant des concepts fondamentaux, des principes, des processus et des ressources établis en matière de qualité afin d'aider les organismes à atteindre leurs objectifs. Elle s'applique à tous les organismes quels que soient leur taille, leur complexité ou leur modèle d'entreprise. Elle vise à accroître la sensibilisation de la direction de l'organisme sur ses obligations et son engagement à répondre aux besoins et aux attentes de ses clients et des parties intéressées et à les satisfaire avec ses produits et services.

La présente norme internationale décrit les concepts fondamentaux et les principes du management de la qualité qui sont applicables à toutes les entités suivantes :

- Organismes recherchant des performances durables par la mise en œuvre d'un système de management de la qualité.
- Clients cherchant à s'assurer de l'aptitude d'un organisme à fournir régulièrement des produits et services conformes à leurs exigences.
- Organismes cherchant à s'assurer que leur chaîne d'approvisionnement satisfera leurs exigences relatives aux produits et services.
- Organismes et parties intéressées cherchant à améliorer la communication par une compréhension mutuelle du vocabulaire utilisé dans le domaine du management de la qualité
- Organismes chargés de l'évaluation de la conformité aux exigences de l'ISO9001.
- Prestataires assurant une formation, une évaluation ou fournissant des conseils dans le domaine du management de la qualité.
- Personnes élaborant des normes apparentées. [2]

➤ ISO 9001 : Systèmes de management de la qualité — Exigences

Spécifie les exigences relatives au système de management de la qualité lorsqu'un organisme :

1. doit démontrer son aptitude à fournir constamment des produits et des services conformes aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables.
2. vise à accroître la satisfaction de ses clients par l'application efficace du système, y compris les processus pour l'amélioration du système et l'assurance de la conformité aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables.

Toutes les exigences de l'ISO 9001 : 2015 sont génériques et prévues pour s'appliquer à tout organisme, quels que soient son type ou sa taille, ou les produits et services qu'il fournit. [35]

➤ ISO 31000 : Management du risque

Le succès à long terme d'une organisation dépend de nombreux critères, et notamment de l'évaluation et de la mise à jour en continu de son offre ainsi que de l'optimisation de ses processus. Mais cela ne suffit pas. Une organisation doit aussi se préparer à tous les imprévus en mettant en œuvre un management du risque.

Gestion du risque de la contamination croisée

ISO 31000 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 262 dans ce but.

Entre autre le fait de traiter du problème de continuité opérationnelle, ISO 31000 permet aux organisations d'être rassurées quant à leur résilience économique, leur réputation professionnelle et leur impact sur l'environnement ainsi qu'au niveau de leurs résultats en matière de sécurité. Dans un monde d'incertitude, ISO 31000 est faite sur mesure pour toute organisation recherchant des lignes directrices claires en matière de management du risque.

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

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

ISO 31000 définit des lignes directrices, et non des exigences, et n'est donc pas destinée à la certification. Elle donne des orientations pour les programmes d'audit internes ou externes. Les organisations qui l'utilisent peuvent évaluer leurs pratiques en matière de management du risque au regard d'un référentiel reconnu au niveau international, qui offre des principes rigoureux pour un management et une gouvernance efficace. [3]

Chapitre IV : Outils de la gestion de risque qualité

Outils de la gestion de risque qualité

IV.1 AMDE : Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets

L'AMDE permet d'évaluer les modes de défaillance potentiels des processus et leur effet probable sur les résultats et/ou la performance du produit.

Une fois les modes de défaillance établis, la réduction des risques peut être utilisée pour éliminer, contenir, réduire ou contrôler les défaillances potentielles. L'AMDE repose sur la compréhension du produit et du processus. L'AMDE décompose méthodiquement l'analyse de processus complexes en étapes faciles à gérer. Il s'agit d'un outil puissant pour résumer les principaux modes de défaillance, les facteurs qui causent ces défaillances et les effets probables.

Domaines d'utilisation potentiels

- L'AMDE peut être utilisée pour hiérarchiser les risques et surveiller l'efficacité des activités de contrôle des risques.
- L'AMDE peut être appliquée aux équipements et aux installations et peut être utilisée pour analyser une opération de fabrication et son effet sur le produit ou le processus.
- Elle identifie les éléments/opérations du système qui le rendent vulnérable.

Les produits/résultats de l'AMDE peuvent être utilisés comme base pour la conception ou une analyse plus approfondie ou pour guider le déploiement des ressources. [28]

IV.2 AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

IV.2.1 Définition

L'AMDEC est une méthode d'analyse des risques a priori inductive qui a pour but d'identifier les défaillances potentielles d'un système. Les défaillances sont analysées pour préciser leur criticité, identifier les principales causes, définir des actions de réduction des risques adaptées. Développée dans les années quarante aux États-Unis par l'armée américaine, la méthode a évolué et fait l'objet de nombreuses applications. L'AMDEC processus est la déclinaison la plus adaptée à notre besoin, à savoir étudier les risques liés à un enchaînement d'opérations. [36]

IV.2.2 Objectif

L'objectif essentiel de l'AMDEC est, par un travail d'équipe en amont, de vous aider à prendre les bonnes décisions afin :

- D'évaluer les modes de défaillance potentielles pour :
 - diminuer les risques d'apparition de défaillances ;
 - trouver des solutions pour diminuer les coûts.

Outils de la gestion de risque qualité

- D'établir les points critiques.
- De garantir que le produit pendant sa production et son utilisation répondra aux exigences et contraintes.
- De fiabiliser le processus de production. [37]

L'AMDEC est une démarche :

- Anticipative (c'est de la prévention par excellence).
- Systématique (toutes les étapes de l'entité sont étudiées).
- Participative (travail d'équipe).
- Exhaustive (mode, effet, cause).
- Gagnante (les coûts à moyen terme seront diminués).
- D'aide à la conception (risques détectés).
- D'aide à l'industrialisation (problèmes écartés).
- Critique (différentes thèses s'affrontent).
- Formalisée (les résultats sont enregistrés). [37]

L'AMDEC est une méthode d'analyse préventive pour réduire les défaillances potentielles d'un processus, produit, système ou composant d'un système. Autrement dit c'est de la prévention des risques techniques pouvant avoir des conséquences sur la :

- Fiabilité.
- Maintenabilité.
- Disponibilité.
- Sécurité. [37]

Les 4 questions clés pour une AMDEC sont :

- Quels sont les modes de défaillances potentielles ?
- Quels sont les effets potentiels de la défaillance ?
- Quelles sont les causes potentielles de la défaillance ?
- Quelles sont les préventions à recommander ? [37]

Outils de la gestion de risque qualité

En d'autres termes ces questions peuvent devenir :

- Qu'est-ce qui pourrait mal tourner ?
- Quels effets ?
- Quelles causes ?
- Quel plan d'action ? [37]

IV.2.3 Principes

Pour atteindre les objectifs fixés il faut respecter certains principes :

- Favoriser la prévention par rapport aux actions correctives.
- Assurer une équipe pluridisciplinaire et apprendre à travailler ensemble.
- Commencer par le plus simple et le plus connu.
- Décomposer en activités (composants) élémentaires.
- Obtenir des données objectives.
- Respecter toutes les étapes.
- Enregistrer les analyses.
- Utiliser les résultats comme base de décisions.
- Évaluer le coût des actions.
- Chercher les causes le plus en amont possible. [37]

IV.2.4 Avantages et bienfaits

Parce que la qualité des produits est un élément essentiel pour toute industrie, il est indispensable de prendre les mesures nécessaires pour s'assurer que la marchandise respecte les règles de conformité. L'AMDEC permet d'assurer la conformité des produits, mettre en évidence les risques potentiels et déployer rapidement les solutions correctives pour éviter toute perte de la cadence de production.

La maîtrise des risques à l'aide de la méthode AMDEC permet de mener des actions préventives, c'est à dire de résoudre les problèmes avant que ceux-ci ne se présentent. Si cette méthode est suivie tout au long du cycle de vie du produit, la production en sera améliorée et débarrassée de problèmes majeurs.

Outils de la gestion de risque qualité

L'AMDEC présente de nombreux avantages :

- Concevoir et fabriquer bien du premier coup.
 - Diminuer les coûts (détection et évitement des défaillances le plus en amont).
 - Améliorer la fiabilité et la sécurité des produits et processus.
 - Obtenir des processus stables.
 - Accroître les connaissances et les compétences des membres de l'équipe.
 - Réduire les faux pas en conception et en développement.
 - Optimiser les plans de surveillance et de maintenance.
 - Établir, tenir à jour et partager la documentation liée aux défaillances potentielles.
- [37]

IV.2.5 Étapes

Les 6 étapes d'une AMDEC (figure N°10) sont les suivantes :

Étape 1 : Planification et préparation :

- Définir le périmètre à analyser.
- Rassembler les informations sur le processus à analyser.
- Recueillir les historiques des dysfonctionnements.
- Constituer le groupe de travail.
- Définir les échelles des paramètres d'analyse F (fréquence), G (gravité), et D (déteçtabilité).
- Élaboration des documents de travail.

Étape 2 : Analyse fonctionnelle :

Il s'agit de lister et de mettre en relation toutes les fonctions du produit ou les phases du processus afin d'identifier les causes de dysfonctionnement potentiel.

Étape 3 : Identifier le mode de défaillance :

Il s'agit de réaliser une étude rationnelle des modes de défaillance potentiels, des causes et des effets. La réussite de cette troisième étape est directement dépendante du soin apporté au découpage fonctionnel.

Étape 4 : Analyse de risque :

Il s'agit de l'étude de la criticité en tenant compte de la gravité, de la probabilité d'occurrence et de la capacité de détection. Au cours d'une démarche participative, on établit :

- La gravité potentielle sur une échelle de 1 à 5 (de mineure à gravissime),

Outils de la gestion de risque qualité

- La fréquence estimée sur une échelle de 1 à 5 (exceptionnelle à certain)
- La capacité de détection sur une échelle de 1 à 5 (Évident à indétectable)

Ainsi, la criticité est le produit de ces trois évaluations.

Étape 5 : Optimisation :

Identification des actions d'élimination ou de réduction des risques ; dans le deuxième cas, on recherche des solutions par actions correctives et/ou préventives dans le but d'obtenir une criticité plus faible de l'occurrence/la probabilité de non-détection/la gravité. Pour chaque action, un responsable doit être désigné.

Étape 6 : Documentation des résultats :

- Communication des résultats et conclusion de l'analyse :
- Établissement du contenu de la documentation.
- Enregistrement des actions et suivi de leur efficacité et l'évaluation des risques après leur mise en place. L'objectif est de vérifier l'efficacité des solutions qui ont été entreprises et de réévaluer la criticité, afin de s'assurer que celle-ci a bien été réduite. Ce suivi est important, car il permet de déterminer l'efficacité et l'impact des actions qui ont été entreprises.
- Communication de la réduction des risques en interne, et si approprié en externe : aux clients et aux fournisseurs.
- Enregistrement de l'analyse de risque et de la réduction des risques à des niveaux acceptables.[37]

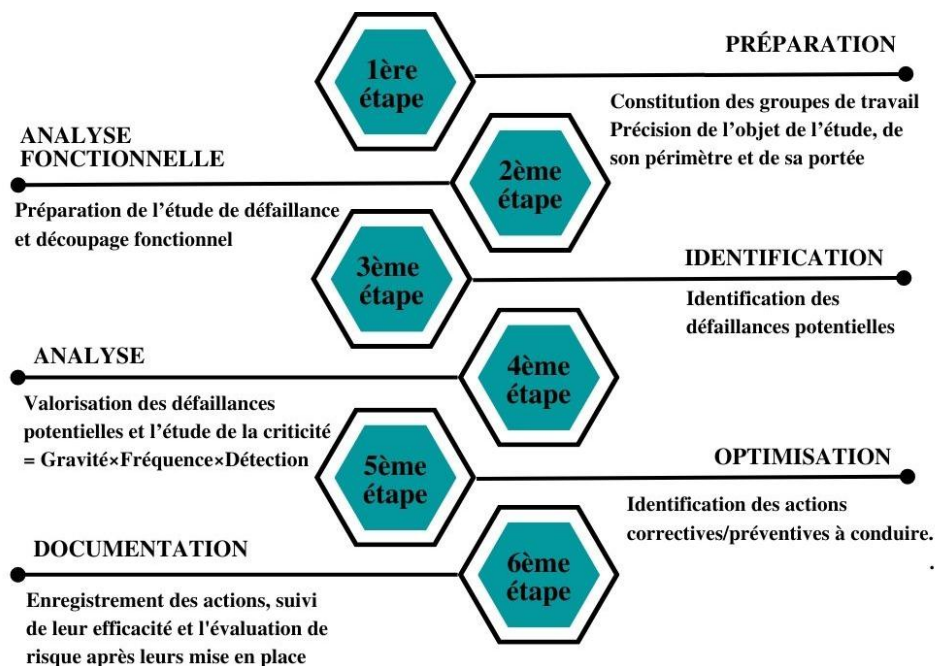


Figure10 : Les étapes de l'AMDEC.

Outils de la gestion de risque qualité

IV.3 Cycle PDCA

PDCA est l'acronyme de Plan, Do, Check, Act, et donne son nom à un outil utilisé dans la gestion de la qualité des processus. Son but est de résoudre les problèmes en suivant les quatre phases indiquées par l'acronyme : planifier (Plan), réaliser (Do), vérifier (Check) et agir (Act).

Le PDCA est une démarche d'amélioration continue ou de résolution de problème, symbolisée par la roue de Deming, qui tire son nom du consultant américain qui l'a fait connaître, William Edwards Deming. Son but est de résoudre les problèmes en suivant les quatre phases indiquées et détaillées dans la figure N°12.

Parce qu'il s'agit d'un outil cyclique, il favorise également l'amélioration continue des processus. [38]

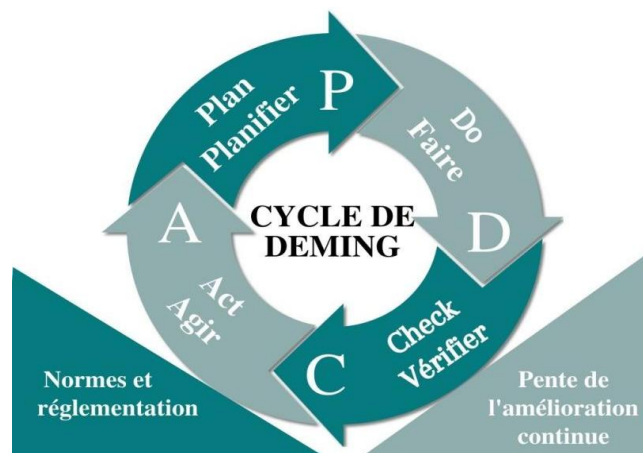


Figure 11 : le cycle de Deming. [39]

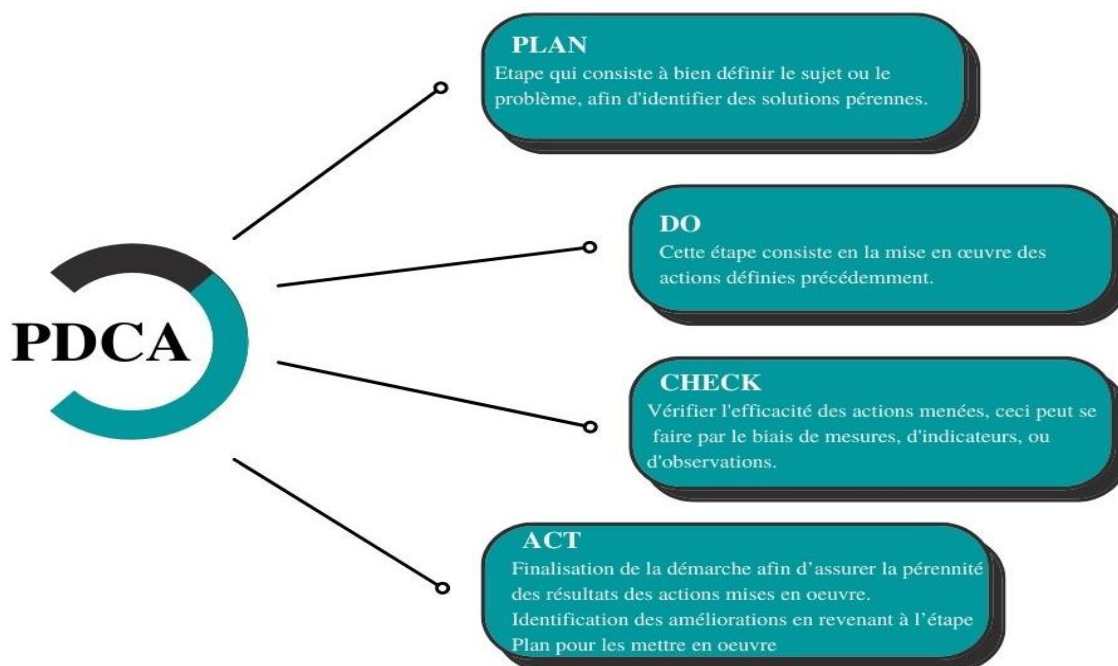


Figure 12 : Les étapes de l'outil PDCA.

Outils de la gestion de risque qualité

IV.4 HACCP : Hazard Analysis And Critical Control Points

Le système d'analyse des risques et de maîtrise des points critiques HACCP est un outil systématique, proactif et préventif permettant de garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité des produits.

Il s'agit d'une approche structurée qui applique des principes techniques et scientifiques pour analyser, évaluer, prévenir et maîtriser le risque ou les conséquences néfastes d'un ou de plusieurs dangers liés à la conception, au développement, à la production et à l'utilisation des produits.

Le système HACCP comprend les sept étapes suivantes :

1. effectuer une analyse des dangers et identifier les mesures préventives pour chaque étape du processus ;
2. déterminer les points de contrôle critiques
3. établir les limites critiques
4. établir un système pour surveiller les points de contrôle critiques ;
5. établir les mesures correctives à prendre lorsque la surveillance indique que les points critiques de contrôle ne sont pas maîtrisés ;
6. établir un système pour vérifier que le système HACCP fonctionne efficacement ;
7. établir un système de tenue de registres.

Domaines d'utilisation potentiels

Le système HACCP peut être utilisé pour identifier et gérer les risques associés aux dangers physiques, chimiques et biologiques (y compris la contamination microbiologique).

Le système HACCP est le plus utile lorsque la compréhension du produit et du processus est suffisamment complète pour permettre l'identification des risques.

Le résultat d'une analyse 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 les autres phases du cycle de vie. [28]

Outils de la gestion de risque qualité

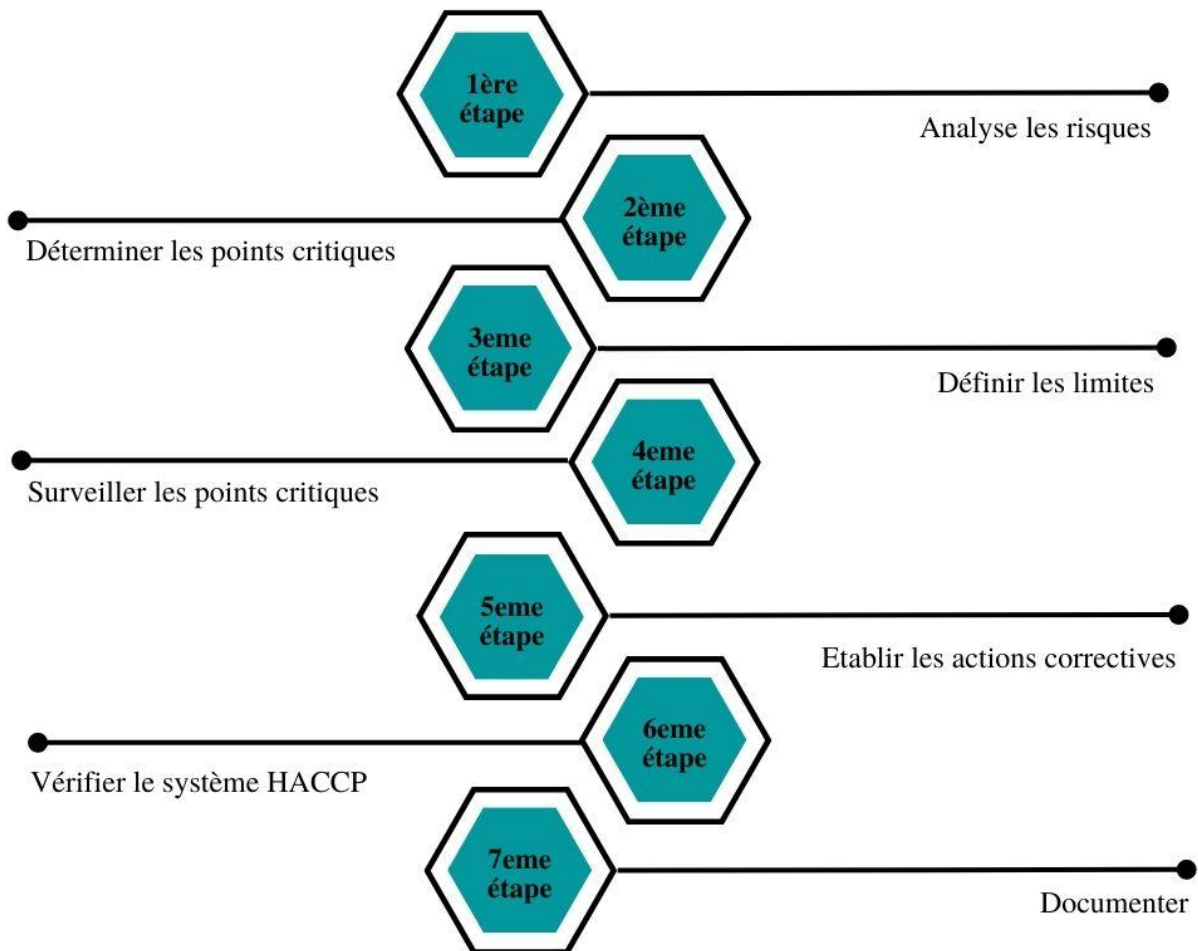


Figure 13 : Les 7 principes de la démarche HACCP. [40]

IV.5 HAZOP : Hazard Operability Analysis

L'analyse des risques et de l'exploitabilité est basée sur une théorie qui suppose que les événements à risque sont causés par des déviations par rapport aux intentions de conception ou d'exploitation.

Il s'agit d'une technique de remue-méninges systématique permettant d'identifier les dangers en utilisant des "mots-guides". "Les mots-guides (par exemple, Non, Plus, Autre que, Partie de, etc.) sont appliqués à des paramètres pertinents (par exemple, la contamination, la température) pour aider à identifier les déviations potentielles par rapport à l'utilisation normale ou aux intentions de conception.

Elle fait souvent appel à une équipe de personnes dont l'expertise couvre la conception du processus ou du produit et son application.

Domaines d'utilisation potentiels

HAZOP peut être appliquée aux processus de fabrication, y compris à la production et à la formulation externalisées, ainsi qu'aux fournisseurs en amont, à l'équipement et les installations pour les substances médicamenteuses et les médicaments.

Outils de la gestion de risque qualité

Elle a également été utilisée principalement dans l'industrie pharmaceutique pour évaluer la sécurité des processus.

Comme dans le cas de l'HACCP, le résultat d'une analyse HAZOP est une liste d'opérations critiques pour la gestion des risques.

Cela facilite la surveillance régulière des points critiques du processus de fabrication. [28]

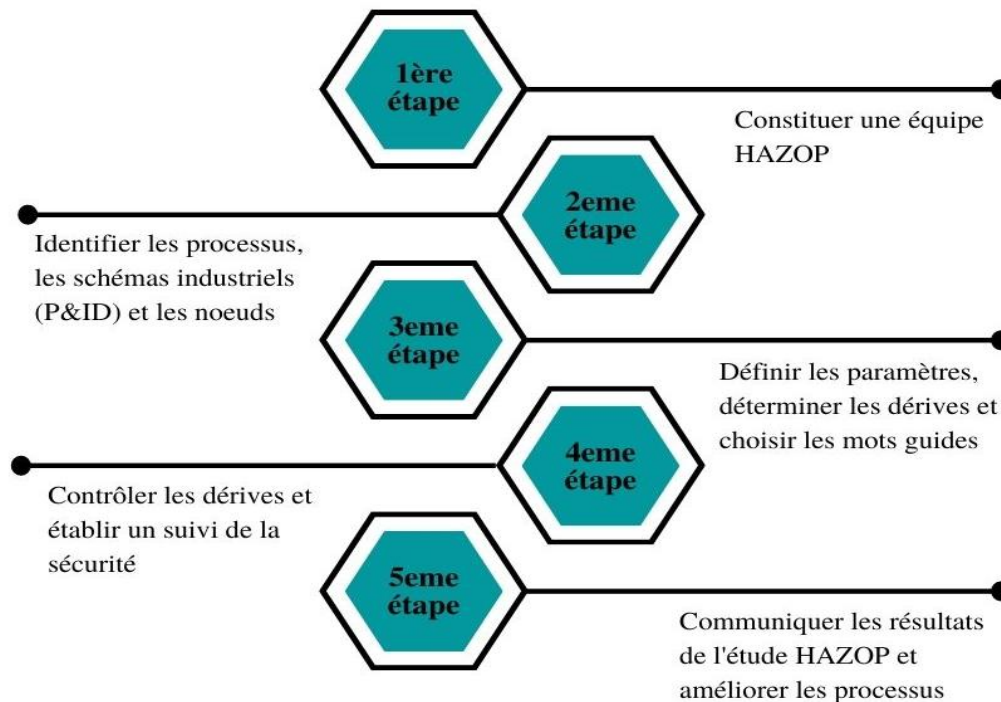


Figure 14 : Les étapes de la méthode HAZOP. [41]

Le succès d'une revue HAZOP passe par plusieurs conditions :

- Définition préalable et bonne connaissance du rôle spécifique de chaque participant à la revue HAZOP.
- Compétence technique et perspicacité des membres du groupe de travail.
- Capacité du groupe de travail à utiliser efficacement la méthode comme outil de réflexion imaginative pour visualiser les déviations, leurs causes et leurs conséquences.
- Capacité du groupe de travail à proposer des solutions sans pour autant refaire le procédé. Si un risque de dérive ne peut être solutionné par une modification évidente, le groupe de travail devra simplement tracer qu'une investigation supplémentaire est nécessaire.
- Capacité du groupe de travail à conserver leur bon sens, particulièrement lors de l'évaluation de la criticité effective des risques identifiés.
- Le regroupement des revues dans le temps : il est important d'avoir une continuité dans la tenue des sessions HAZOP pour garantir l'homogénéité de l'analyse
- Des sessions journalières qui tendent à ne pas être trop longue, pour garantir la concentration de l'équipe, et donc la qualité des analyses. [42]

Outils de la gestion de risque qualité

IV.6 Autres

IV.6.1 Fault Tree Analysis (FTA) : Arbre de défaillances : (AdF)

L'outil FTA est une approche qui suppose la défaillance de la fonctionnalité d'un produit ou d'un processus. Cet outil évalue les défaillances d'un système (ou d'un sous-système) une par une, mais peut combiner plusieurs causes de défaillance en identifiant les chaînes de causalité. Les résultats sont représentés sous la forme d'un arbre de modes de défaillance.

À chaque niveau de l'arbre, les combinaisons de modes de défaillance sont décrites à l'aide d'opérateurs logiques (ET, OU, etc.).

FTA s'appuie sur la compréhension du processus par les experts pour identifier les facteurs de causalité.

Domaines d'utilisation potentiels

FTA peut être utilisé pour établir le chemin vers la cause première de la défaillance. FTA peut être utilisé pour enquêter sur des plaintes ou des déviations afin de comprendre pleinement leur cause profonde et de s'assurer que les améliorations prévues résoudront entièrement le problème et ne conduiront pas à d'autres problèmes (c'est-à-dire qu'elles résoudront un problème mais en causeront un autre).

L'analyse par arbre de défaillance est un outil efficace pour évaluer comment de multiples facteurs affectent un problème donné.

Le résultat d'une FTA comprend une représentation visuelle des modes de défaillance. Elle est utile à la fois pour l'évaluation des risques et pour le développement de programmes de surveillance. [28]

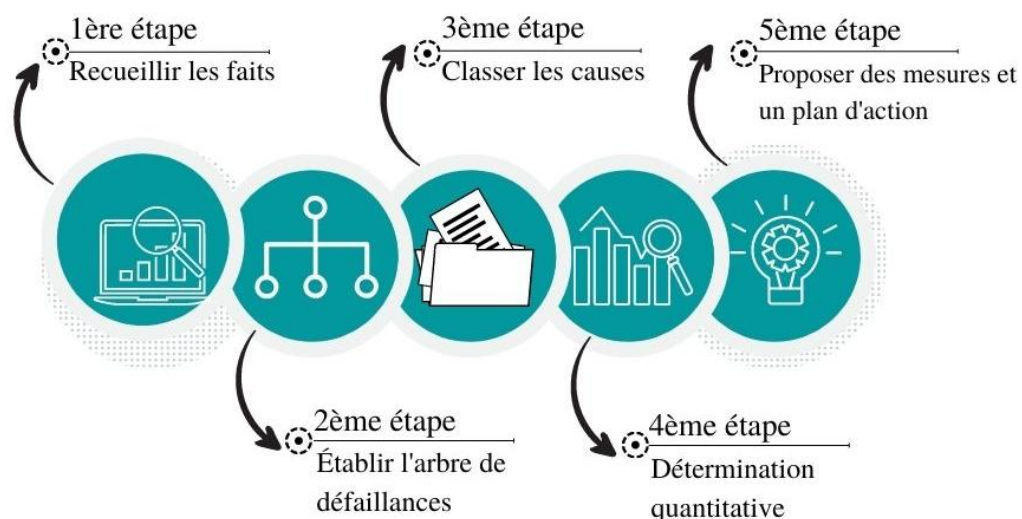


Figure 15 : Les étapes de la méthode FTA. [43]

Outils de la gestion de risque qualité

IV.6.2 Le diagramme d'Ishikawa

C'est un diagramme conçu par le professeur Kaoru Ishikawa, ingénieur, chimiste japonais et professeur à la Faculté d'Ingénierie de l'Université de Tokyo, il a mis en place un des outils les plus précieux de la gestion de la qualité qui distingue les causes et les effets d'un problème survenu dans une entreprise. Prenant la forme d'un poisson à arêtes, cette représentation graphique donne une meilleure visualisation de la hiérarchie des causes pour nous aider à identifier plus clairement les sources de la difficulté.

Ce diagramme se structure habituellement autour du concept des 5 M, pour :

- Main-d'œuvre : tout ce qui est lié au personnel directement impliqué dans le processus pour lequel la contamination croisée a été constatée, et de sa compétence.
- Matière : dans cette rubrique on regroupe toutes les causes possibles dues à la qualité des produits et matériaux utilisés.
- Matériel : toute cause possible due aux machines, équipements et moyens matériels utilisés.
- Méthodes : toute cause possible due aux procédures, instructions, modes opératoires ou manière de faire pour réaliser les opérations.
- Milieu : tout ce qui est lié à l'environnement physique dans lequel ont lieu les opérations.

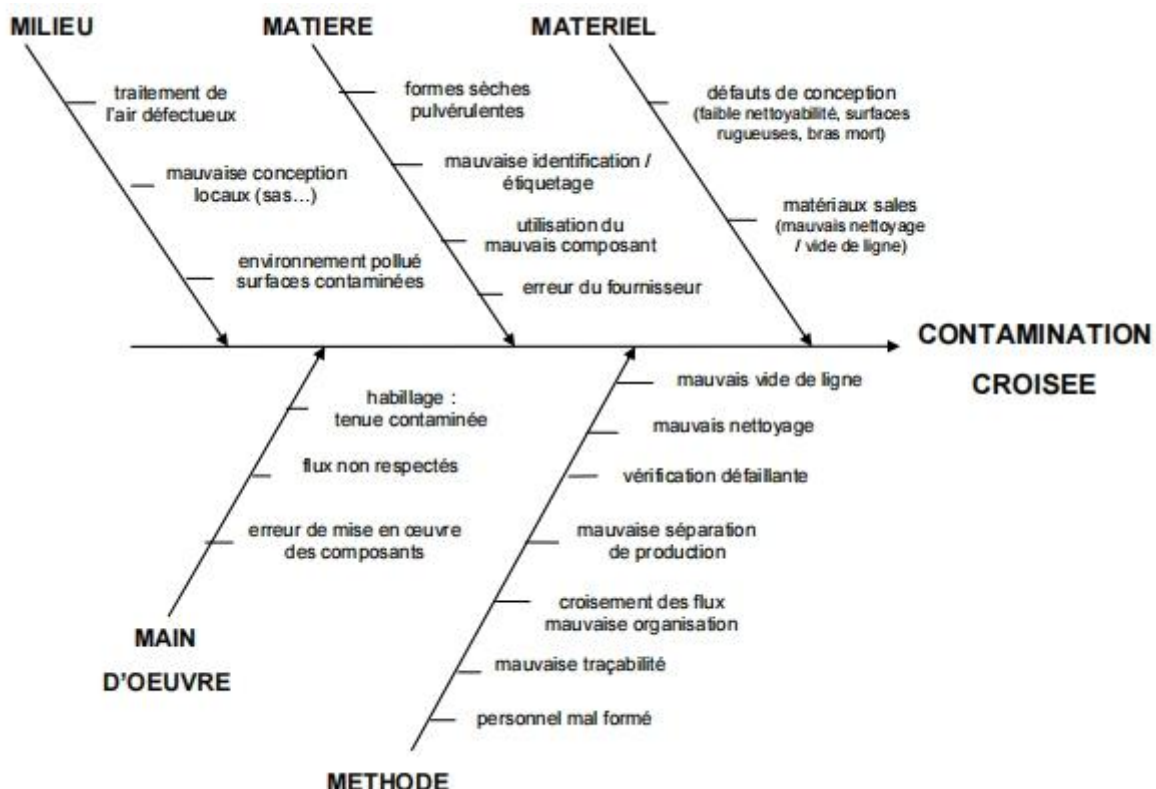


Figure 16 : Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. [24]

Outils de la gestion de risque qualité

IV.6.3 Le diagramme de Pareto

Le diagramme de Pareto tient son nom d'un économiste et sociologue italien Vilfredo Pareto qui décrivait la répartition des richesses comme suit : 80% des richesses en Italie sont détenues par 20% de la population.

Des décennies plus tard, ce principe a inspiré l'ingénieur Joseph Juran, ingénieur de formation et l'un des fondateurs de la « démarche qualité » qui s'est appuyé sur le principe précédent pour inventer la loi 80/20, et nommé d'après le père de la formulation.

Le diagramme de Pareto actuellement est donc considéré comme un outil statistique ou un graphique permettant de classer les différentes causes d'un problème en ordre décroissant selon leur priorité d'importances dont le but d'entreprendre des solutions sous forme de mesures ciblées et adapté aux problèmes et d'éviter ainsi un gaspillage de ressources. [44]

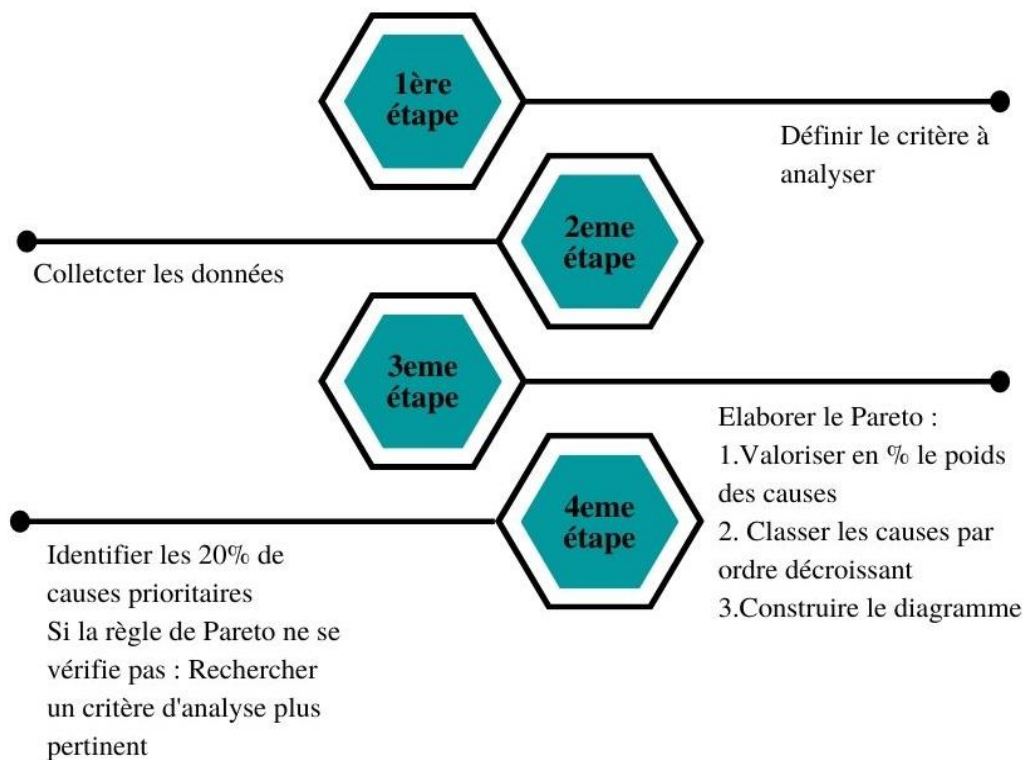


Figure 17 : Diagramme de Pareto. [45]

IV.6.4 Les 5 pourquoi

Les cinq pourquoi, également connus sous le nom d'arbre des causes, est la base d'une méthode de résolution de problèmes proposée dans un grand nombre de systèmes de qualité.

Il s'agit de poser la question pertinente commençant par un pourquoi afin de trouver la source, la cause principale de la défaillance. Cette méthode de travail est surtout faite pour trouver la cause principale du problème rencontré.

Outils de la gestion de risque qualité

Avec cinq questions commençant par « pourquoi », on essaie de trouver les raisons les plus importantes ayant provoqué la défaillance pour aboutir à la cause principale.

Dans la pratique, ce nombre de 5 n'est pas absolu, et la question « Pourquoi ? » peut se poser qu'une ou deux fois.

Dans certains cas où plusieurs raisons interagissent, l'outil peut s'avérer insuffisant ou limité, impliquant l'utilisation d'un outil plus approprié ou complexe.

Les étapes de la méthode de 5 pourquoi :

Étape 1 : Créer un groupe de travail

Pour tirer profit de cette méthodologie de résolution de problèmes, il convient de travailler en groupe pour développer toute la créativité et la diversité de compétences nécessaires pour la mise en évidence des causes profondes de la problématique.

Étape 2 : Définir le problème

Il est important pour la suite de la démarche de définir précisément le problème de base. Un énoncé trop long de la situation a pour conséquence de rendre la démarche trop vaste. Trop élargi, l'équipe pourrait passer à côté des causes fondamentales. La question du périmètre retenue est une variable à définir absolument.

Étape 3 : Poser la question "Pourquoi ?" 5 fois

En opérant en mode Brainstorming, l'équipe s'évertue à chaque itération de formuler une question "Pourquoi" factuelle, non discutable. Encore une fois, le nombre de 5 n'est pas une règle absolue. Il convient de s'arrêter dans l'exploration des causes lorsque plus qu'aucune possibilité ou réponse pertinente n'existe.

Le brainstorming est une technique de créativité de groupe permettant de produire le plus d'idées possible, dans un minimum de temps sur un thème donné.

Cette technique est utilisée dans la plupart des étapes de la résolution de problèmes, notamment pour :

- recenser les problèmes à étudier lors du lancement d'un projet ou pendant son déroulement ;
- déterminer les causes possibles du problème étudié ;
- trouver toutes les solutions possibles.

Le brainstorming permet donc de parvenir à trouver grâce à la réflexion collective les causes possibles d'un problème et les solutions à celui-ci.

Étape 4 : Définir les actions correctives

Une fois la cause racine du problème identifiée, il convient de s'attaquer à son traitement pour prévenir une nouvelle apparition du problème. Pour cela construire un plan d'action comprenant les actions correctives (préventives ou curatives) à mener accompagnée d'indicateurs de suivi. A noter que la singularité de la méthode est de rechercher à prévenir en

Outils de la gestion de risque qualité

empêchant l'événement d'arriver à nouveau plutôt que se limiter au simple traitement du problème à l'aide de solutions. Le choix des actions résulte là aussi d'un travail collectif.

Étape 5 : Suivre et surveiller l'efficacité des actions.

L'objectif est que l'événement indésirable ne se reproduise plus. La mise en surveillance du problème et de l'efficacité des actions est fondamentale. Si les actions correctives sont bien menées mais que le l'événement n'a pas disparu, alors la cause racine identifiée n'est pas la bonne : ce n'est pas une cause racine, mais une cause intermédiaire et il convient alors de relancer le processus d'analyse des 5 pourquoi. [46]

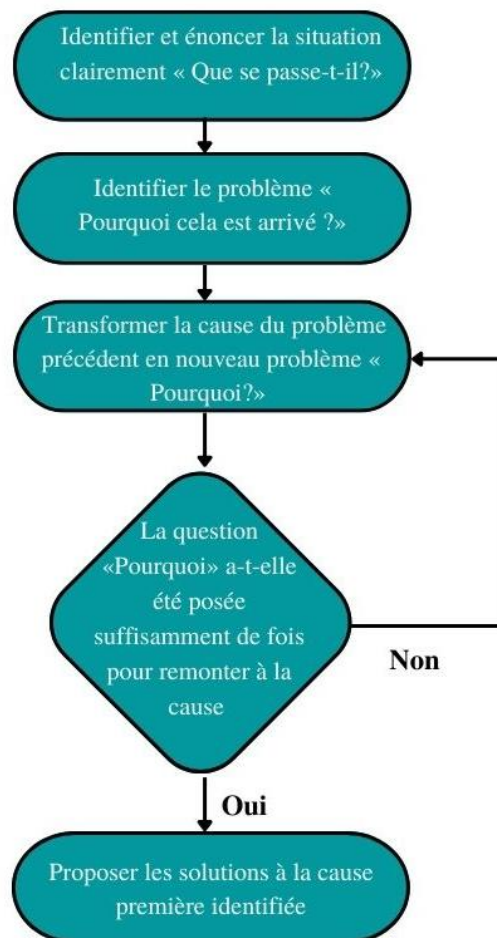


Figure 18 : La méthode de 5 pourquoi. [47]

IV.6.5 CAPA : Corrective actions and preventive actions

IV.6.5.1 Définition

Les actions correctives et préventives (CAPA) sont une partie très importante pour l'amélioration et l'efficacité des systèmes de management de la qualité SMQ. Elles constituent une exigence réglementaire pour les entreprises pharmaceutiques et les industries produisant des dispositifs médicaux. [48]

Outils de la gestion de risque qualité

Son objectif principal est de déterminer les faiblesses, les déviations ou les défaillances dans la production et/ou le test des médicaments, et de mener une enquête sur la ou les causes principales avec des actions appropriées afin de corriger la non-conformité du produit ou les problèmes de qualité existants (actions correctives) et pour prévenir la réapparition du problème (actions préventives).

Selon le CFR, le niveau d'effort, le caractère formel et la documentation de l'enquête doivent être proportionnel au niveau de risque, conformément à la norme ICH Q9 (Gestion du risque qualité). La méthodologie CAPA doit aboutir à des améliorations du produit et du processus et une meilleure compréhension du produit et du processus.

Les procédures de mise en œuvre des actions correctives et préventives doivent prévoir le contrôle et les actions à mener sur les produits distribués et ceux qui ne le sont pas encore et qui sont suspectés d'avoir des non-conformités potentielles.

Selon ISO 9000 : 2005 Une action corrective est prise pour empêcher la répétition de l'incident, tandis qu'une action préventive est prise pour empêcher l'occurrence.

IV.6.5.2 Processus de CAPA

Il y a 7 étapes de base de CAPA pour les industries pharmaceutiques ou des dispositifs médicaux : [49]

1. Identification : définir le problème.
2. Évaluation : apprécier l'ampleur et l'impact potentiel.
3. Investigation : identifier la cause profonde du problème.
4. Analyse : effectuer une évaluation approfondie avec documentation.
5. Plan d'action : définir les actions correctives et préventives.
6. Mise en œuvre : exécuter le plan d'action.
7. Suivi : vérifier et évaluer l'efficacité.

Outils de la gestion de risque qualité

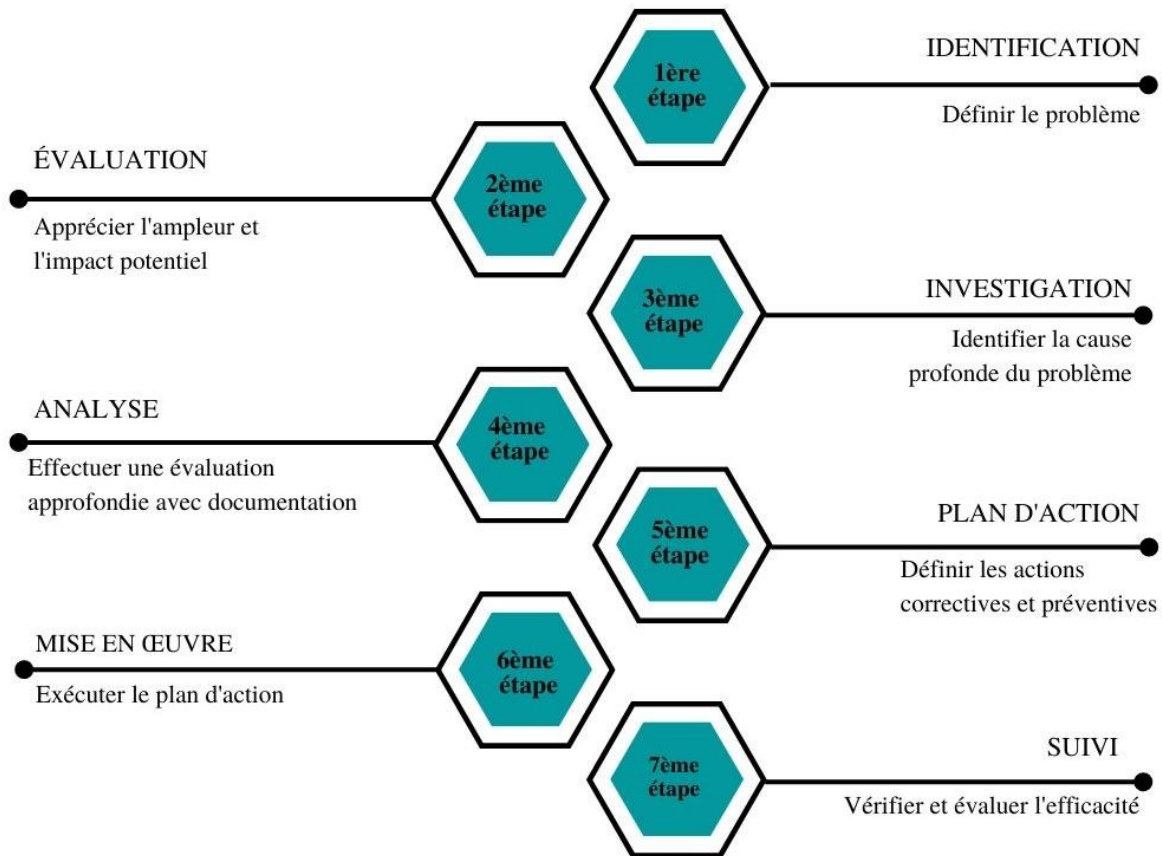


Figure 19 : les étapes du CAPA.

IV.6.5.3 Actions correctives

Une action corrective consiste à éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou d'une autre situation indésirable. Il peut y avoir plus d'une cause de non-conformité. L'action corrective est prise pour éviter que la situation ne se reproduise. L'action corrective peut résulter d'écarts de fabrication, d'enquêtes sur les OOS (Out Of spécifications), de plaintes, de résultats d'audits, de rappels, etc. [49]

Le processus comprend :

1. L'examen et la définition du problème ou de la non-conformité.
2. Trouver la cause du problème.
3. Élaborer un plan d'action pour corriger le problème et empêcher qu'il ne se reproduise.
4. Mettre en œuvre le plan.
5. Évaluer l'efficacité de la correction.

IV.6.5.4 Actions préventives

Une action préventive est un processus visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation indésirable. Il peut y avoir plus d'une cause à une non-

Outils de la gestion de risque qualité

conformité potentielle. L'action préventive est prise pour empêcher l'occurrence. L'action préventive peut résulter de l'analyse des tendances des données du processus, des données analytiques, des résultats d'audit, de l'évolution des causes fondamentales des non-conformités ou des plaintes, de revues annuelles de produits, d'analyses de risques. [49]

Le processus comprend :

1. Identifier le problème potentiel ou la non-conformité.
2. Trouver la cause du problème potentiel.
3. Élaborer un plan pour empêcher l'apparition du problème.
4. Mettre en œuvre le plan.
5. Examiner les mesures prises et leur efficacité pour prévenir le problème

IV.6.5.5 Établissement des sources de données

Les données peuvent être établies à partir de sources internes ainsi que de sources externes.

Voici quelques exemples de sources de données internes : les données de contrôle de processus, les données de test/inspection, l'historique des dispositifs des audits internes, des rapports sur les matériaux non conformes, données sur les reprises et les rebuts/rendements et dossiers de formation.

Exemples de sources de données externes : les contrôles des fournisseurs, les clients, les plaintes, les réparations d'entretien, les rapports d'événements indésirables (MDR Medical Device Reporting), la FDA et les dispositifs similaires des concurrents. [49]

IV.6.5.6 Approche de l'analyse des données

Techniques non statistiques et techniques statistiques :

1. Utilisation de la méthodologie non statistique : utiliser une approche basée sur les risques pour classer les domaines, sélectionner les éléments ayant un impact majeur, c'est-à-dire liés aux produits ou aux processus.

Procédez avec les éléments de l'impact le plus élevé au plus faible et finalement s'assurer que tous les domaines sont traités.

2. Utilisation de la méthodologie statistique : une méthodologie statistique appropriée doit être employée si nécessaire pour détecter les problèmes récurrents de qualité en réalisant des investigations pour déterminer la cause profonde de la non-conformité relative au produit, les processus et le système qualité. [50]

Outils de la gestion de risque qualité

IV.6.5.7 Vérification des CAPA

1. À l'issue des actions, le chef de service doit certifier que la CAPA proposée est terminée et mise en œuvre avec les actions associées.
2. L'assurance qualité doit vérifier la mise en œuvre et l'achèvement des CAPA en examinant les documents justificatifs et en certifiant les mêmes.
3. Tout changement proposé à la suite d'une CAPA doit se faire par le biais de la SOP (Standard Operating Procedure) sur la référence de contrôle des changements ; cette dernière doit être mentionnée dans le format CAPA.
4. Tous les rapports de contrôle des changements, d'écart, de déviation, etc doivent être traités par le biais du formulaire CAPA.
5. Toutes les mises à niveau des installations, d'achat d'immobilisations, les changements majeurs du système de qualité et conformité aux engagements réglementaires donnant lieu à des CAPA doivent être traités par le biais du formulaire CAPA.
6. L'enregistrement de chaque CAPA doit être conservé.
7. Une copie de la CAPA remplie doit être fournie à l'autorité compétente.
8. Le service d'assurance qualité doit compiler les informations relatives aux CAPA et soumettre un résumé à la direction lors de la réunion de revue de gestion.
9. La direction examine/vérifie ces mêmes informations tous les trimestres, lors de la réunion de revue de gestion.
10. Informations et documents relatifs aux CAPA tirés des audits internes, des audits externes/clients et des inspections réglementaires sont considérés comme confidentiels et ne peuvent être mis à la disposition de l'examen réglementaire qu'après leurs approbations par le directeur technique et le responsable de l'assurance qualité. [48]

IV.6.6 Brainstorming

Selon l'ISO 13053-2 :2011 : Méthodes quantitatives dans l'amélioration de processus — Six Sigma, le brainstorming est une « Technique de créativité de groupe visant à générer un grand nombre d'idées » [43]

Brainstorming est un terme anglais qui signifie littéralement « remue-méninges », dont le but est que les participants récoltent un ensemble d'informations, les plus complètes et variées possible en un minimum de temps, sans filtre, sans tri, sans classement dans un premier temps. La fiabilité des données utilisées lors de cette étape constitue une base solide afin de mener à bien la suite du processus de gestion du risque. [10]

Cette approche peut être établie seule pour gérer tout risque, ou comme première étape dans l'un des outils de la gestion des risques, dans notre cas l'outil AMDEC.

PARTIE PRATIQUE

Gestion du risque de la contamination croisée dans une industrie pharmaceutique : Cas de nettoyage et de stockage des poinçons de la comprimeuse au sein de l'industrie pharmaceutique El Kendi.

I. Introduction et problématique de l'étude

Le marché algérien du médicament a connu une ampleur depuis que l'Etat a renoncé à son monopole dans ce secteur, au début des années 90. L'Etat algérien a opté pour une stratégie qui encourage l'investissement du secteur privé et a favorisé l'investissement étranger dans le cadre du partenariat, le cas de l'industrie accueillante de notre thèse « EL KENDI ». C'est une coopération algéro-jordanienne qui vise à renforcer la production des médicaments de base et à contribuer au transfert technologique. L'objectif de cette politique est de produire localement le médicament et plus particulièrement le générique afin d'atteindre une couverture nationale et aussi de rationaliser l'utilisation des différentes classes thérapeutiques en termes de prescription et de tarification, ainsi de parvenir à un compromis optimal entre la performance économique et la satisfaction de l'intérêt général.

Vue de sa grande activité et de son poids économique, l'industrie pharmaceutique est exposée à des risques, dont la contamination croisée. Qui peut être aperçue dans l'ensemble des processus de production tels que la compression qui est la problématique que nous voulons traiter dans cette partie pratique, car les formes sèches antibiotiques et non antibiotiques et plus particulièrement les comprimés sont largement commercialisés par l'industrie pharmaceutique « EL KENDI ».

Dans le but de palier à ce risque et de tenir des engagements concernant la qualité ; Nous avons choisi d'étudier le processus de nettoyage ainsi le stockage des poinçons qui sont des outils essentiels dans la machine à compression, qui entrent en contact direct avec le produit et influencent ainsi directement la qualité du comprimé.

L'objectif de notre étude se résume en trois points :

1. Garantir l'absence de toute trace résiduelle sur les poinçons (partie active) de produit précédent entre les lots de production au cours de la phase de compression..
2. Révision de la procédure actuelle du nettoyage des poinçons en mobilisant les ressources humaines et s'investir dans des équipements appropriés.
3. Palier contre les micro-fissures qui peuvent apparaître sur les comprimés.

II. Présentation de l'organisme Ms pharma

II.1 Introduction

Ms pharma est une société pharmaceutique multinationale qui a commencé ces activités en 1989, basée à Amman en Jordanie. L'entreprise s'est déployée ensuite vers la région MENA (Moyen orient et l'Afrique du nord) puis au Suisse, tous les sites de production ont obtenu l'accord de l'Union Européenne pour la certification européenne de matière de production des médicaments, ainsi l'approbation de la FDA.

PARTIE PRATIQUE

II.2 Ms pharma El Kendi Algérie

Ms pharma unifie El Kendi en Algérie, en 2009. El Kendi a consenti en Algérie l'un des plus grands investissements industriels qui s'est positionné dans le top 3 des entreprises pharmaceutiques et première entreprise de générique en Algérie, d'un montant global de 100 millions de dollars. El Kendi spécialisé en formulation des formes galénique destinées à la voie orale et sub-cutanée, est en phase de consolidation de sa position dans les domaines du système nerveux central, de la cardiologie, l'uro-gynécologie, l'oncologie et des maladies auto-immunes. En parallèle l'entreprise enrichit sa série avec des produits hospitaliers et des médicaments issus de la biotechnologie grâce à l'acquisition de licences pour de nouvelles thérapies dans ces classes.

II.3 Présentation du site El Kendi

El Kendi pharmaceutique est implantée dans la zone industrielle El Boustane, dans la nouvelle ville Sidi-Abdellah (wilaya d'Alger). Située dans la commune de Rahmania, banlieue de la capitale, placée sous l'autorité de la nouvelle-ville de sidi-Abdellah.

Cette zone industrielle spécialisée dans l'industrie pharmaceutique a été créée conformément à un cahier des charges garantissant la bonne organisation de la ville ainsi que la protection de l'environnement. La ville dispose de toutes les infrastructures de base telles que l'eau courante l'électricité, le téléphone et les réseaux d'assainissement. Les travaux de réalisation des voies intérieures et celles qui relieront la ville aux principaux axes routiers ainsi qu'à l'autoroute Est-Ouest, sont en cours d'achèvement.



Figure 20 : Site de El Kendi à Rahmania, Alger, Algérie.

PARTIE PRATIQUE

II.4 Organisation du site

El Kendi se présente comme un laboratoire leader dans la production des formes solides, liquides et semi-solides.

Le département dispose de deux lignes de production :

Production BF « Bassement floor » : située au niveau de SS, c'est une section dédiée à la fabrication et le conditionnement des formes sèches (comprimés et gélules)

Production FF « First floor » : Située au niveau 1 de l'usine jumelle, dédiée à la fabrication et le conditionnement des formes liquides et semi solides (crèmes, pommades et gels)

Et de deux magasins dont l'un pour mes produits finis et l'autre pour les matières premières et les articles de conditionnement.

Un dernier bloc abritant l'administration et le contrôle qualité.

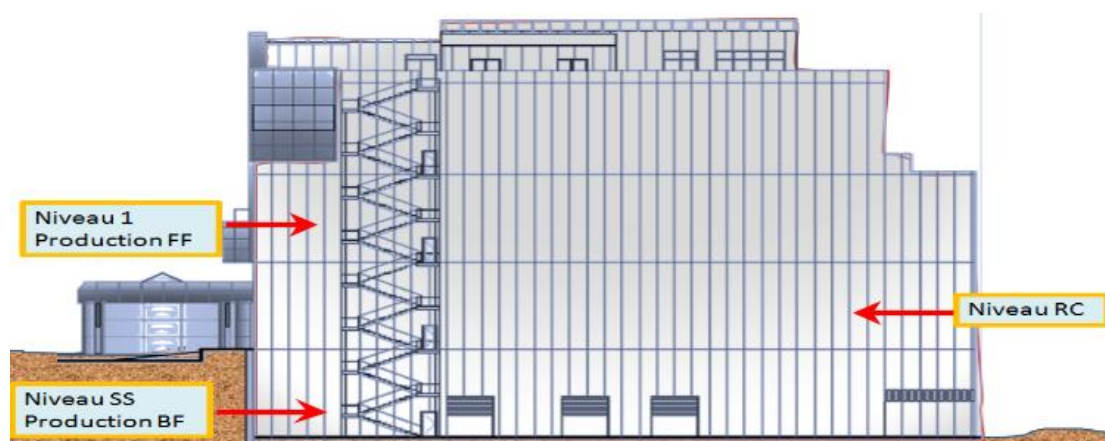


Figure 21 : Schéma du plan de l'industrie « El Kendi ».

III. Analyse et évaluation du risque de contamination croisée lors du nettoyage et de stockage des poinçons de la compresseuse

III.1 Introduction

« El Kendi » comme tout site pharmaceutique, dispose de nos jours d'un département spécifique chargé de mettre en place la politique qualité, la gestion des risques ou risk assessment tient une grande place de cette politique, fin de gérer ces risques et garantir la qualité , le système assurance qualité mobilise tous les moyens et les connaissances convenables.

Notre travail a consisté en la réalisation d'une analyse du risque de la contamination croisée dans une ligne de compression qui est un processus très important au niveau du site pharmaceutique. La maîtrise des risques passe obligatoirement par l'identification des modes de défaillances et l'analyse de ces risques en utilisant la méthode AMDEC, c'est une méthode reconnue comme une bonne pratique de gestion des risques qui permet de les anticiper en

PARTIE PRATIQUE

proposant des actions préventives de la contamination croisée lors du nettoyage et de stockage des poinçons de la compresseuse « Fette compacting 3090i » et la « Fette compacting 2200i »

III.2 Présentation des machines de compression utilisées au niveau de l'industrie pharmaceutique « El Kendi »

Au sein de l'entreprise EL KENDI deux types de machines de compression sont utilisées : machine de compression à station unique et machine de compression à double station ; et sont les suivantes :

III.2.1 Machine de compression à poinçon unique : FETTE COMPACTING 2200i

La machine à comprimer à un seul poinçon est le type le plus conventionnel de machine à comprimer et est basée sur une technologie ancienne. Elle comprime un comprimé à la fois car elle ne possède qu'une seule matrice, un poinçon supérieur et un poinçon inférieur, et la vitesse de compression des comprimés est très lente. La poudre ou les granulés sont introduits dans la matrice par la trémie et la compression se produit par une application d'une pression par le poinçon supérieur. La machine de compression à poinçon unique est également appelée machine de type excentrique ou machine à station unique. De nos jours, la machine à poinçon unique est uniquement utilisée dans les laboratoires de recherche et de développement ou les laboratoires d'enseignement.

Spécifications techniques :

- Production : max 457 200 comprimés par heure.
- Nombre des poinçons : 47, 43, 36, 30, 22 max
- Diamètre du comprimé : 11, 13, 18, 25, 34 mm max.
- Vitesse de rotation de la tourelle : min15- max 120 mm-1
- Dimensions (Hauteur, Largeur, Profondeur, Poids) : 2022 mm 1220 mm 1220 mm environ 3200 kg.
- Paramètres d'alimentation électrique : tension de fonctionnement 400 - 480 V, 50/60 Hz, puissance absorbée 11,5 kW
- Force de compression maximale : 100 kN



Figure 22 : Presse rotative à une seule station « FETTE COMPACTING 2200i ».

III.2.2 Machine de compression rotative/double-stations : FETTE COMPACTING 3090i

La machine de compression de type rotatif est également appelée machine de compression double-stations et est une machine à grande vitesse. Elle se compose de plusieurs matrices et de plusieurs poinçons supérieurs et inférieurs. Elle produit de grandes quantités de comprimés en un seul cycle. Elle est appelée rotative car tous les poinçons et matrices tournent pendant le processus de compression. Dans la compression double-stations, la pression de la machine est appliquée par un ensemble de roues ou de rouleaux appelés rouleau de compression supérieur et rouleau de compression inférieur.

Production double face :

- Deux divisions de remplissage.
- Deux stations de pré-compression et de compression principale.
- Deux décharges de comprimés.

Spécifications techniques :

- Production : max 1 584 000 comprimés par heure.
- Nombre des poinçons : 79, 73, 61, 49
- Diamètre : 11, 13, 18, 25 mm ma du comprimé

PARTIE PRATIQUE

- Vitesse de rotation de la tourelle : min15- max 120 mm-1
- Dimensions (Hauteur, Largeur, Profondeur, Poids) : 2024 mm 1390 mm 1390 mm environ 4600 kg.
- Paramètres d'alimentation électrique : tension de fonctionnement 400 - 480 V, 50/60 Hz, puissance absorbée 17 kW
- Force de compression maximale : 100 kN



Figure 23 : Presse rotative à double station « FETTE COMPACTING 3090i ».

III.2.3 Outillage de la machine de compression : Les poinçons

III.2.3.1 Présentation des poinçons

D'une manière générale le terme des poinçons désigne des outils qui fonctionnent comme des pistons pour assurer le compactage d'une poudre dans une matrice qui la contient. Les poinçons sont montés sur la tourelle de la presse : ils sont ainsi entraînés dans des mouvements circulaires et verticaux, suivant les chemins des cames (galets en acier) permettent de produire des comprimés identiques par lot. Ils sont autant nombreux qu'il y a de postes sur la station montée sur la presse.



Figure 24 : Présentation de poinçon supérieur.



Figure 25 : Présentation de poinçon inférieur.

La machine de compression possède deux types de poinçons appelés poinçon supérieur et poinçon inférieur. Ce sont ceux qui effectuent la compression proprement dite, en se déplaçant dans la matrice où s'écoule le grain. Les poinçons inférieurs restent à l'intérieur de la matrice, tandis que les poinçons supérieurs entrent et sortent de celle-ci au cours du processus de compression pour permettre l'éjection du comprimé hors de la chambre de compression.

III.2.3.2 Spécification technique des poinçons

Sur la base des normes UE (Union Européenne) et TSM (Tablet Specion Manual), il existe principalement deux classes B et D d'outils :

Format type B

Le format d'outillage type B a un diamètre de poinçon ordinaire de 19mm, ce type de poinçon peut être appliqué avec deux types de matrices :

- Les matrices ayant un diamètre de 30.16mm
- Les petites matrices ayant un diamètre de 24mm

Format type D

Ce type d'outillage a un diamètre de poinçon ordinaire supérieur à 25.4mm, et un diamètre de matrice de 38.10mm

Il convient aux comprimés dont la longueur ou le diamètre maximal est de 25.4mm

Ce type de poinçon est désigné aux produits qui nécessitent une grande force de compression pour permettre ainsi un bon compactage.

À noter que la géométrie de la tête des poinçons est tout particulièrement un des paramètres clé de l'amélioration de la qualité de compression, car elle entre en contact direct avec le comprimé fabriqué ce qui rend la procédure de la gestion des poinçons une priorité pour le staff de l'assurance qualité.

III.2.3.3 Procédure de gestion des poinçons de la comprimeuse au sein de El Kendi pharmaceutique

Au sein de l'industrie pharmaceutique El Kendi toutes les étapes : achat, réception, manipulation, nettoyage et le stockage des poinçons sont détaillées dans une procédure qui doit être respectée par l'ensemble des départements impliqués : production, assurance qualité et validation, dont l'objectif est d'établir et veiller sur le respect des instructions pour la manipulation des poinçons de la comprimeuse au niveau du site.

III.2.3.3.1 Réception et manipulation des nouveaux poinçons

- D'abord tout achat de format de compression se fait en collaboration avec les différents départements concernés : recherche et développement, maintenance, assurance qualité et production. Une fois la commande est passée, un bon de commande accompagné d'un schéma des poinçons (tête active) approuvé avec indication du type des poinçons D ou B doit être remis à la personne de la production chargée de la réception.
- Le personnel doit porter les gants et un masque de protection pendant la manipulation de l'ensemble des poinçons.
- Un nettoyage de l'ensemble des poinçons avec un chiffon mono file imbibé de l'alcool IPA 70.0% puis les sécher par un autre chiffon mono file sec est recommandé.
- Le nettoyage des poinçons doit être enregistré dans la fiche 1 (Enregistrement Du Nettoyage Des Poinçons Et Matrice).
- Placer l'ensemble des poinçons sur le chariot à poinçon et s'assurer de la quantité réceptionnée.
- Inspecter visuellement que l'outillage ne présente pas de défaut visible, et s'assurer à l'aide d'un pied à coulisse que l'outillage répond aux critères du schéma approuvé, puis vérifier leur bon coulissement dans leurs matrices respectives.

PARTIE PRATIQUE

- Informer le service de validation (métrologie) pour procéder à la vérification des formats de compression réceptionnés. Si ce dernier est jugé conforme, le service de validation approuve le schéma et le service de production peut utiliser cet outillage.
- Lubrifier les poinçons avec l'huile alimentaire et les remettre dans leurs protections d'origine.
- Maintenir les poinçons à l'intérieur du tiroir ou bac en polyéthylène, suivi d'une identification de chaque nouvel outillage avec format sur une étiquette d'identification des poinçons.
- Informer le superviseur de toute anomalie constatée pendant la réception et toute anomalie doit être gérée par une déviation.
- En cas de poinçon endommagé, il doit être retiré et stocké dans un bac séparé et identifié avec la fiche 2 : Etiquette d'identification des poinçons endommagés, accompagné de leurs enregistrements sur le log book : Transfert des poinçons endommagés, pour être remis au service hygiène et sécurité.

III.2.3.3.2 Nettoyage des poinçons

Nettoyage des poinçons avant compression

- Tout d'abord le personnel doit vérifier l'identification et le diamètre des poinçons à utiliser situées à leur endroit de stockage (tiroir ou bac) selon les spécifications du format mentionnés sur le dossier de lot.
- Garder la protection d'origine vide dans le même tiroir ou bac à poinçons pour éviter toute confusion.
- Nettoyer l'ensemble des poinçons avec un chiffon mono file imbibés de l'alcool isopropylique IPA 70.0% et les sécher avec un autre chiffon mono file sec, en insérant à chaque fois les poinçons nettoyés sur le chariot à poinçons dans les salles de compression.
- Mentionner le nettoyage dans le log book.
- Transférer l'outillage à la salle de compression et démarrer le montage sur la compresseuse, puis le mentionné dans le log book.

Nettoyage après fin de campagne de compression

- Après la fin de l'opération de compression, l'outillage de compression à savoir les poinçons doivent être démontés et inspecté puis les mentionnés dans le log book sur la fiche 1
- Nettoyer la poudre qui adhère aux poinçons par essuyage à sec avec un chiffon mono file puis les mettre sur le chariot à poinçon avec l'étiquetage A NETTOYER
- L'opération du nettoyage peut être réalisée dans la salle de compression.

PARTIE PRATIQUE

- Nettoyer l'ensemble des poinçons avec un chiffon mono file imbibé avec de l'alcool isopropylique 70.0% et les sécher ensuite par un chiffon mono file sec.
- Lubrifier les poinçons avec de l'huile alimentaire et les remettre dans leur protection d'origine.
- Couvrir avec un film étirable le chariot à poinçon et transférer l'outillage à son armoire de stockage.
- Mentionner la fin du nettoyage sur le log book spécifique.
- A noter que toutes anomalies doivent être signalées au superviseur et renseigner les poinçons endommagés dans le log book sur la fiche 2.

Nettoyage des poinçons après un collage ou constat de taches noires sur les comprimés

Le collage de la poudre peut apparaître au niveau des poinçons dans plusieurs situations, comme par exemple lorsque la lubrification est insuffisante. Ce phénomène va rendre les gravures moins lisibles, les surfaces des comprimés moins lisses et brillantes, et dans certains cas aller jusqu'à arracher des petits fragments de la surface des comprimés provoquant une perte de masse. Ainsi, la production des comprimés est souvent considérée comme défectueuse.

Dès l'apparition d'un collage sur les comprimés ou un point noir en cours du processus de compression, on doit :

- Arrêter la compression et informer le superviseur de production, car un nettoyage de l'outillage doit être effectué.
- Mentionner le démontage et l'inspection des poinçons sur la fiche 1.
- Nettoyer la poudre qui adhère à la tête des poinçons par essuyage à sec avec un chiffon mono file et si nécessaire imbibé un autre chiffon mono file avec l'alcool isopropylique 70.0%. Mentionner la fin du nettoyage sur la fiche, puis remonter les poinçons et poursuivre l'opération de compression en effectuant un nouveau démarrage.
- En cas de collage répétitif, et si l'aspect de la surface en contact avec le produit présente quelque imperfection d'aspect un nettoyage approfondie par lustrage est prévu.

III.2.3.3.3 Le stockage des poinçons

L'industrie pharmaceutique EL KENDI a choisi des bacs en polyéthylène perforés pour disposer les poinçons verticalement, afin d'assurer un emplacement pratique et facile de l'ensemble des poinçons.

Ces derniers doivent être identifiés et codifiés selon le type des poinçons, à savoir type B ou D avec un numéro séquentiel selon un système de codage alphanumérique.

PARTIE PRATIQUE



Figure 26 : Bac de stockage des poinçons au sein de l'industrie pharmaceutique « El Kendi ».

Les poinçons nettoyés et placés dans leurs bacs étiquetés vont par la suite être stockés dans leur armoire dédiée, présentée dans la figure suivante :



Figure 27 : Armoire de stockage des bacs à poinçon au sein de El Kendi pharmaceutique.

PARTIE PRATIQUE

III.3 Méthodologie de travail

III.3.1 Choix de méthode

Une première réunion a eu lieu en présence d'une équipe multifonctionnelle et pluridisciplinaire piloter par le responsable QA qui a proposé la méthode AMDEC pour Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité en vue de sa simplicité, efficacité et sa flexibilité car elle peut être utilisée dans un processus existant ou pour déterminer les risques d'une nouvelle modification/méthode, elle permet à la fois l'identification et la classification de ces risques selon leur criticité afin d'adapter des actions préventives ou correctives convenables dans l'intention de les éliminer ou au moins de réduire leur importance.

III.3.2 Constitution de l'équipe AMDEC

C'est une équipe multidisciplinaire qui regroupe tous les départements impliqués, afin qu'ils produisent collectivement un maximum d'idées sur le nettoyage et le stockage des poinçons de la compresseuse :

- Département d'assurance qualité
- Département de production
- Département de validation
- Service d'achat

III.4 Méthodologie d'évaluation des risques

III.4.1 Analyse qualitative

Suite à une analyse fonctionnelle de la procédure suivie ainsi que le matériel utilisé lors du nettoyage et stockage des poinçons de la compresseuse au sein du site, une identification des défaillances potentielles capables de détériorer la qualité du produit fini est établie.

PARTIE PRATIQUE

Tableau 5 : Analyse qualitative du risque potentiel.

Système	Description	Qu'est ce qui pourrait mal tourner ?
Nettoyage	Méthode de nettoyage	<ul style="list-style-type: none"> • Les procédures de nettoyage, s'ils ne sont pas validés, peuvent être une source de contamination. • Mauvaise sélection de l'agent de décontamination pour le nettoyage peut être une source de contamination s'il n'est pas étudié et validé. • Une mauvaise méthode de nettoyage des outils et équipements peut être une source de contamination si elle n'est pas bien étudiée. • Non identification des points critiques du nettoyage peut conduire à un nettoyage insuffisant et donc à une contamination croisée.
	Zone de nettoyage	<ul style="list-style-type: none"> • Zone de nettoyage non appropriée, non conforme aux exigences, peut être une source de contamination croisée.
	Formation du personnel	<ul style="list-style-type: none"> • Les opérateurs impliqués dans le nettoyage n'ont pas suivi le plan de formation annuelle sur la procédure de nettoyage. • Non-respect des flux et les règles d'hygiène et d'habillement par le personnel représente une source potentielle de contamination. • Non-respect de la procédure de nettoyage peut être une source de contamination si elle n'est pas correctement appliquée.
Stockage	Zone de stockage	<ul style="list-style-type: none"> • L'armoire de stockage peut présenter une source de contamination s'il n'est pas bien entretenu. • L'emplacement et la codification des bacs peuvent présenter une source de contamination s'ils ne sont pas appliqués selon la procédure.

PARTIE PRATIQUE

		<ul style="list-style-type: none">• L'emplacement des chariots support dans une zone non appropriée.
	Formation du personnel	<ul style="list-style-type: none">• Si le stockage n'est pas appliqué selon la procédure peut présenter une source de contamination croisée.• La perte de traçabilité (log book) de nettoyage et de stockage peut provoquer une contamination croisée.

III.4.2 Analyse quantitative

Pour chaque mode de défaillance identifié, une évaluation et classification de ces derniers est établies. Pour cela nous avons estimé la criticité C de chaque défaillance identifiée en se basant sur les facteurs : la fréquence F, la détectabilité D et la gravité des conséquences G.

Nous avons proposé des grilles de cotation approuvées ultérieurement par le responsable QA ; ceci dans le but d'apporter un jugement chiffré pour chaque critère et pouvoir mieux estimer la criticité de la défaillance.

III.4.2.1 La fréquence F

Est la fréquence d'apparition de la cause de défaillance, classé comme suit :

Tableau 6 : Valeurs d'évaluation de la fréquence.

Valeur	Fréquence	Description
5	Élevée	La fréquence de l'apparition de l'événement est courante
3	Moyenne	La fréquence de l'apparition de l'événement est probable
1	Faible	La fréquence de l'apparition de l'événement est improbable ou rare

PARTIE PRATIQUE

III.4.2.2 La gravité G

L'impact des conséquences sur la qualité :

Tableau 7 : Valeurs d'évaluation de la gravité.

Valeur	Gravité	Description
5	Élevée	Les conséquences négatives sont majeures et ont un impact catastrophique sur la qualité du produit
3	Moyenne	Les conséquences négatives sont modérées et peuvent avoir un impact moyen sur la qualité du produit
1	Faible	Les conséquences négatives sont mineures et n'ont pas d'impact à long terme.

III.4.2.3 Détection D

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

Tableau 8 : Valeurs d'évaluation de la détection.

Valeur	Détection	Description
5	Faible	La défaillance n'est pas détectable ou n'est pas vérifiée systématiquement, il n'existe pas de dispositif de détection fiable ni de procédure de détection (non sécurisé)
3	Moyenne	Le contrôle peut détecter une cause de défaillance ou un mode de défaillance, il existe une procédure de détection fiable systématiquement utilisée pendant le fonctionnement du système ou il y a un appareil de mesure en ligne mais sans alarme et sans système automatique (suffisamment sécurisé)
1	Élevée	Défaillance détectée à 100%, le contrôle empêchera presque certainement une cause de défaillance ou détectera un mode de défaillance, il y a un dispositif de détection fiable continuellement utilisé sur le système pour une mesure directe des paramètres et conduit à une activation d'alarme ou automatique (sécurisée)

PARTIE PRATIQUE

III.4.3 Analyse de la criticité

L'indice de criticité C, ou Indice de Priorité du Risque IPR (RPN pour Risk Priority Number en Anglais), est considérée par la formule :

$$\text{IPR} = [\text{F}] \times [\text{G}] \times [\text{D}]$$

L'indice de criticité est donc le produit des scores obtenus pour la fréquence, la gravité et la détection d'une défaillance considérée.

III.4.4 Hiérarchisation des modes de défaillances

C'est la classification des modes de défaillance, en fonction des scores de criticité obtenus dans l'intention d'adapter des efforts adéquats.

Tableau 9 : Échelle de priorité des risques.

Échelle	IPR	Description
Sup 30	Hautement prioritaire	Le risque est critique et que les mesures de maîtrise doivent être prises.
11 à 29	Priorité moyenne	Le risque est intermédiaire et que des mesures de maîtrise sont à prendre.
Inf à 10	Faible Priorité	Le risque n'est pas critique et qu'il n'y a pas de mesures urgentes à prendre.

PARTIE PRATIQUE

III.4.5 Présentation des résultats

Le tableau AMDEC ci-dessous résume toutes les étapes et les résultats préalablement détaillés :

Tableau 10 : Application de l’outil AMDEC.

Système	Mode de défaillance	Scénario de risque	Lié au BPF O/N	Appréciation du risque				Contrôle du risque					
				F	G	D	IPR	Mesures à prendre	F	G	D	IPR	N°CAPA
Méthode de nettoyage	Méthode de nettoyage non efficace.	Utilisation de l’alcool comme agent désinfectant.	Oui	5	3	5	75	L’utilisation du détergent DDN dans la nouvelle procédure de nettoyage.	1	3	3	9	01
		La forme géométrique des poinçons est variable et assez complexe ce qui engendre des zones non couvertes par un simple essuyage.	Oui	3	5	5	75	L’implication d’un appareil à ultra-son (CREST ULTRA SONIC) dans la nouvelle procédure de nettoyage.	1	3	1	3	02
	Non inspection visuelle du nettoyage.	Non vérification de l’étiquette « propre » à la fin du nettoyage par le responsable de l’assurance qualité.	Oui	5	5	3	75	-Étiqueter les poinçons et mentionner la notion à nettoyer et propre à la fin de la compression -Check visuel du responsable AQ lors d’approbation du vide de ligne.	1	3	1	3	03
	Zone de nettoyage non approprié (Cas des poinçons non dédiés).	La zone du nettoyage est déjà contaminée en présence des traces de produit précédent.	Oui	3	5	5	75	-Les instructions de nettoyage sont faites par équipement avec traçabilité sur des check-list. -Aménagement d’une salle appropriée (conforme aux exigences) au	1	5	1	5	04

PARTIE PRATIQUE

								nettoyage des poinçons.					
Absence d'une procédure de nettoyage des chariots à poinçons.	Absence de la procédure de la méthode de nettoyage des chariots à poinçons.	Oui	5	3	5	75	Révision de la procédure du nettoyage des poinçons par le nettoyage des chariots à poinçons après chaque utilisation, suivi par leurs étiquetages.	1	3	1	3	05	
Utilisation des poinçons non dédiés.	Utilisation d'un seul format de poinçon pour la compression de plusieurs produits (Risque de contamination croisée).	Oui	5	5	1	25	Achat des poinçons dédiés.	1	1	1	1	06	
Utilisation du type de nettoyage non adéquat.	Utilisation du nettoyage type B au lieu type C lors du nettoyage des poinçons entre deux produits différents.	Oui	1	5	3	15	Formation du personnel et attirer son attention à vérifier le produit précédent dans le log book de nettoyage avant chaque utilisation.	1	3	3	9	07	
(Time frame expiré) Expiration du délai d'utilisation des poinçons.	Utilisation des poinçons après dépassement du délai de nettoyage sans les avoir renettoyer.	Oui	1	3	3	9	-Achat des poinçons dédiés. -Mentionner la date du nettoyage et le délai d'utilisation sur l'étiquette et dans le log book. -Sensibilisation du personnel à vérifier le time frame avant chaque utilisation. -Check visuel du responsable AQ avant le montage des poinçons.	1	1	1	1	08	
Titre de l'alcool isopropylique (IPA) non	L'opérateur n'a pas vérifié le titre alcoolique et donc l'utilisation de l'alcool	Oui	3	3	1	9	Révision de la procédure du nettoyage en intégrant l'utilisation de l'IPA à	1	3	1	3	09	

PARTIE PRATIQUE

	conforme aux critères requis.	isopropylique à un titre de 70% au lieu de 99%.							un titre de 99%.					
Opérateur	Personnel non formé.	Les opérateurs impliqués dans le nettoyage n'ont pas été formés sur la procédure planifiée préalablement selon le plan annuel de formation.	Oui	3	1	5	15		Reformation du personnel.	1	1	1	1	10
	Défaut d'étiquetage/codage.	Confusion/utilisation d'un type de poinçon dédié à un autre.	Oui	3	5	1	15		-Vérification de l'étiquette par le responsable AQ selon (Labeling procedure). -Sensibilisation du personnel afin d'implémenter les lignes directrices de la procédure.	1	1	1	1	11
	Non-respect et/ou manque de formation du personnel sur la procédure d'habillage mise en place.	Contamination des poinçons par des particules transférées mécaniquement par les tenues du personnel.	Oui	3	5	1	15		-Toute personne pénétrant dans la zone de production doit porter la tenue réglementaire (comme décrit dans la procédure d'habillage et d'hygiène), qui ne doit pas être portée hors des vestiaires de la production. - Les visiteurs doivent porter une blouse jetable avec charlotte et sur-chausse et se désinfecter les mains à l'entrée. - Une hygiène personnelle rigoureuse doit être observée par tous ceux qui participent à la fabrication. -Le personnel doit	1	3	1	3	12

PARTIE PRATIQUE

								notamment recevoir pour consigne de se laver les mains avant de pénétrer les zones de production. - Des rappels avec illustrations visuelles sur la procédure d'habillage sont affichés au niveau des vestiaires ainsi qu'à l'entrée des salles.					
	Non-respect du flux matière/ personnel.	-Non-respect des flux implémenter selon la procédure (exemple : passage du personnel chargé de la ligne de conditionnement secondaire, vers la ligne de conditionnement primaire). -Non-respect des gestes barrières par le personnel.	Oui	3	3	3	27	-Formation du personnel sur les gestes barrières qui permettent de réduire le risque des contaminations croisées (par exemple porter des gants avant chaque manipulation des poinçons). -Accompagnement des visiteurs par une personne qualifiée et formée pendant leur visite. - Respect de la procédure flux matière, personnel.	1	1	1	1	13
Stockage	Confusion de l'emplacement des poinçons.	-Remplissage du tiroir vide par autres types de poinçon.	Oui	1	5	3	15	-Enregistrement dans le log book tout retrait des poinçons. -Rafraîchir les données du personnel afin d'implémenter le point 10.2.1.4 de la procédure du nettoyage et de stockage des poinçons qui cite à garder la protection vide d'origine dans le	1	3	1	3	14

PARTIE PRATIQUE

								même tiroir ou bac à poinçons pour éviter toute confusion.					
Défaut d'emplacement des chariots à poinçon.	Stockage des chariots support dans une zone non appropriée (risque de contamination croisée).	Oui	3	5	3	45		-Filmer les chariots à poinçons nettoyés avant de les stockés dans une zone appropriée. -Stocker les poinçons nettoyés dans leurs bacs puis leur armoire dédiée dans les brefs délais.	1	3	3	9	15
Zone de stockage insuffisamment nettoyée.	Absence d'une procédure de nettoyage de l'armoire dédiée au stockage des poinçons.	Oui	3	3	3	27		L'implication du nettoyage de l'armoire de stockage dans la procédure.	1	1	1	1	16

III.4.6 Répartition des modes de défaillance en fonction du niveau de criticité

Le tableau suivant indique la hiérarchisation des modes de défaillance à l'état actuel, et celui attendu en cas d'application des actions proposées :

Tableau 11 : Répartition des modes de défaillance en fonction de leurs IPR avant et après l'intervention.

Priorité d'action	Risques	IPR avant intervention	IPR après intervention
1	Méthode de nettoyage non efficace	75	3
2	Non inspection visuelle du nettoyage	75	3
3	Zone de nettoyage non appropriée (cas des poinçons non dédiés)	75	5
4	Absence d'une procédure de nettoyage des chariots à poinçons	75	3

PARTIE PRATIQUE

5	Défaut d'emplacement des chariots à poinçon	45	9
6	Non-respect du flux matière/personnel.	27	1
7	Absence d'une procédure de nettoyage de l'armoire dédiée au stockage des poinçons	27	1
8	Utilisation du type de nettoyage non adéquat	25	9
9	Zone de stockage insuffisamment nettoyée	25	1
10	Utilisation des poinçons non dédiés	25	1
11	Non-respect et/ou manque de formation du personnel sur la procédure d'habillage mise en place.	15	3
12	Confusion de l'emplacement des poinçons dans les bacs de stockage.	15	3
13	Personnel non formé	15	1
14	Défaut d'étiquetage/codage	15	1
15	(Time frame expiré). Expiration du délai d'utilisation des poinçons.	9	1
16	Titre de l'IPA non conformes aux critères requis	9	3

III.4.7 Prise en charge des modes de défaillances : actions correctives et préventives proposée (CAPA)

En se basant sur les données présentées dans le tableau ci-dessus, des actions correctives et préventives sont adaptées en fonction de l'IPR des modes de défaillances préalablement établis. Le risque à priorité élevée est bien évident « nettoyage non efficace » ce qui amène à la présence des traces de produit précédent sur la tête active des poinçons et

PARTIE PRATIQUE

probablement à une contamination croisée, en vue de sa criticité les efforts assortis par le département QA sont comme suit :

- L'aménagement d'une salle appropriée au nettoyage des poinçons.
- L'utilisation du détergent DDN et l'intégration d'un appareil à ultra-son (CREST ULTRA SONIC) dans la nouvelle procédure de nettoyage, sont établis pour avoir un nettoyage efficace.
- L'exigence d'une inspection visuelle par le responsable qualité avant chaque montage des poinçons sur la compresseuse et avant l'approbation du vide de ligne selon les procédures requises.
- Révision de la procédure du nettoyage des poinçons en intègre le nettoyage des chariots à poinçons après chaque utilisation, suivi par leurs étiquetages.
- Stocker les poinçons nettoyés dans leurs bacs puis leur armoire dédiée dans les brefs délais, si ce n'est pas le cas ils doivent être filmés.

Pour les modes de défaillance à criticité moyenne des actions sont donc à planifier afin de prévenir et/ou corriger ces défaillances ; Parmi les solutions proposées, la formation du personnel impliqués dans le processus du nettoyage et de stockage des poinçons :

- Formation continue avec supervision périodique afin d'assurer la qualification du personnel et de réduire les risques de défaillance liés à la main d'œuvre par la réduction de leur occurrence.
- Enregistrement dans le log book tout retrait des poinçons et rafraîchissement des données du personnel afin d'éviter toute confusion lors du stockage des poinçons.
- Vérification du processus de l'étiquetage placer sur les bacs de stockage des poinçons par le responsable de la qualité (selon Labeling procedure) pour ne pas confondre entre les différents types de poinçons.

Le deuxième volet de propositions concerne le matériel utilisé lors du processus :

- Achat des poinçons dédiés.
- Révision de la procédure du nettoyage en intégrant l'utilisation de l'IPA à un titre de 99%.
- Achat des coupelles dédiées et la révision de la procédure de leur nettoyage au cours d'utilisation.

Concernant les autres modes de défaillance à criticité faible sont jugées acceptables (en se référant à notre grille de cotation), et ne nécessitent pas des actions immédiates à mettre en place.

III.4.8 Achèvement de l'évaluation

Nous confirmons par la présente que le processus de nettoyage et de stockage des poinçons a été évalué et que cette évaluation des risques a permis de tirer les conclusions suivantes :

PARTIE PRATIQUE

- Aucun risque pour le nettoyage et le stockage des poinçons n'a été identifié.
- Un risque potentiel pour le nettoyage et le stockage des poinçons a été identifié.

Autrement dit, il n'y a pas un risque immédiat mais il y a toujours un risque potentiel.

III.4.9 Discussion des résultats

A partir du tableau ci-dessus on remarque une diminution nette de l'IPR après l'introduction de DDN qui est à la fois un désinfectant et un nettoyant, l'utilisation de l'alcool à un titre plus élevé (90%) qui possède une action de fixation des germes bactériens à côté de son rôle désinfectant (cf. annexe 2) ainsi l'introduction d'un appareil à ultra son adéquat au nettoyage automatique (Crest ultra Sonic), toutes ces mesures ont abouti à un nettoyage plus efficace et à une valeur plus basse de l'IPR.

L'aménagement d'une salle appropriée réservée au nettoyage des poinçons diminue le risque de toute contamination croisée lors de nettoyage des poinçons, et par la suite une diminution de l'IPR.

L'intégration du nettoyage des chariots supports, ainsi l'armoire de stockage dans la nouvelle procédure du nettoyage et stockage des poinçons ont démontré des résultats fascinants sur le plan théorique, ce qui est affirmé par un IPR réduit.

L'achat des poinçons dédiés a permis de réduire le risque de contamination croisée liée à l'utilisation d'un seul type de poinçon pour la compression de plusieurs produits, un nettoyage non approprié lors de nettoyage des poinçons entre deux produits différents et donc la diminution de l'IPR.

L'application des bonnes pratiques de documentation, et l'enregistrement de toutes les étapes de nettoyage et de stockage des poinçons servant à garder une traçabilité de l'ensemble des activités de l'entreprise et une meilleure investigation sur les non conformités.

La mise en place d'une procédure spécialement sur l'étiquetage (Labelling procedure) a soulevé toute confusion possible lors de stockage ainsi le retrait des poinçons au niveau de l'armoire dédiée.

La formation continue du personnel sur la procédure de nettoyage et de stockage des poinçons, et l'application des règles d'hygiène et d'habillement ainsi le respect des flux matières-personnels ont menés à mieux contrôler la source principale et potentielle de contamination d'où une valeur clairement réduite de l'IPR.

Conclusion

Pour conclure la notion de gestion des risques qui est aujourd'hui au cœur des activités de toute entreprise pharmaceutique, notamment le risque de contamination croisée, qui a pris une préoccupation majeure par l'adaptation d'un système de qualité dès la conception des installations et tout au long du cycle de vie de médicament, dont l'objectif principal est de garantir à ses clients des produits de qualité et aussi répondre aux exigences réglementaires régissant le secteur.

Ce système est basé sur des référentiels et des guides, qui sont à leur tour révisés et actualisés pour une gestion optimale des mix-up au sein des laboratoires pharmaceutiques. Les BPF et la récente mise à jour du volume 4 des GMP sont largement impliqués dans la démarche de risk assessment, ils fournissent des guidelines et des recommandations qui permettent de réduire le risque de la contamination croisée à un niveau acceptable. Également, cette démarche est renforcée par l'ICH Q9 qui facilite grandement la gestion des risques et qui aboutit à leur analyse puis prévention.

L'utilisation de ces référentiels est complétée par différents outils adaptés en fonction de l'activité, la taille et les objectifs fixés par les industries pharmaceutiques. Notre pratique au sein de El Kendi pharmaceutique nous a fourni l'opportunité d'employer la méthode AMDEC comme étant l'outil le plus simple et efficace pour étudier un processus crucial lors de la production dans une ligne de forme sèche et adapter des actions curatives et préventives de manière à écarter le risque de la non-qualité.

Nous avons témoigné au cours de notre stage pratique l'implication et l'investissement de l'industrie pharmaceutique El Kendi et son empressement à utiliser les moyens les plus récents afin d'atteindre ces objectifs fixés et décrocher son titre de référence qualité. Cette application nous a permis, comme illustré dans notre partie pratique, d'établir une révision approfondie de la procédure actuelle de nettoyage et de stockage des poinçons et la mise en place des différents scénarios qui peuvent engendrer le risque de contamination croisée, pour l'implémentation par la suite des moyens de correction et de prévention dans la nouvelle procédure dans le but de libérer des comprimés de qualité requise.

Les résultats de ce modeste travail montrent bien que le site El Kendi pharmaceutique s'est grandement investi en matière d'équipement performant et de capital humain, afin d'atteindre les objectifs fixés concernant la qualité des comprimés et prendre des devants dans le marché du médicament.

Néanmoins, les futures perspectives sont dans un premier temps l'aménagement d'une salle appropriée au nettoyage des poinçons équipé d'un appareil adéquat au nettoyage automatique « CREST ULTRASONIC ». Cette optique est combinée par une révision de la procédure de nettoyage en intégrant le détergeant DDN et le changement du titre alcoolique d'IPA à 99.0%.

Ainsi, la recommandation des inspections visuelles de nettoyage des poinçons par les responsables de la qualité, ce qui va motiver le personnel à bien respecter la procédure approuvée mise en place.

En fin, le personnel reste le noyau dur de l'entreprise, sa formation continue sur son domaine de travail fait partie des priorités de l'industrie.

Bibliographie

- [1] «LAROUSSE,» [En ligne]. Available: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/risque/69557>. [Accès le 21 Décembre 2021].
- [2] «ISO 9000:2015 : Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire,» [En ligne]. Available: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>. [Accès le 25 Décembre 2021].
- [3] «ISO 31000:2018 : Management du risque — Lignes directrices,» [En ligne]. Available: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:31000:ed-2:v1:fr>. [Accès le 26 Décembre 2021].
- [4] «ISO Guide 73:2009 : Management du risque — Vocabulaire,» [En ligne]. Available: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:guide:73:ed-1:v1:fr>.
- [5] «ICH,» [En ligne]. Available: <https://www.ich.org/>. [Accès le 30 Décembre 2021].
- [6] «LAROUSSE,» [En ligne]. Available: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/danger/21607>. [Accès le 21 Décembre 2021].
- [7] «ISO/CEI Guide 51:2014 : Aspects liés à la sécurité — Principes directeurs pour les inclure dans les normes,» [En ligne]. Available: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-iec:guide:51:ed-3:v1:fr:term:3.9>.
- [8] M. H. MAZOUNI, «Pour une Meilleure Approche du Management des Risques : de la modélisation ontologique du processus accidentel au système interactif d'aide à la décision,» [En ligne]. Available: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00338938v1/document>. [Accès le 8 Janvier 2022].
- [9] «Qu'est-ce qu'un risque professionnel ? Danger, risque, dommage : quelles différences ?,» [En ligne]. Available: <https://www.acms.asso.fr/tags/qu%E2%80%99est-ce-qu%E2%80%99un-risque-professionnel>. [Accès le 8 Janvier 2022].
- [10] A. ROIX , «Mise en place d'une démarche de gestion des risques qualité sur un site pharmaceutique exploitant,» [En ligne]. Available: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03207990/document>. [Accès le 11 Janvier 2022].
- [11] J.-L. Wybo, «Le retour d'expérience : un processus d'acquisition de connaissances et d'apprentissage,» [En ligne]. Available: https://www.researchgate.net/publication/281803185_Le_retour_d'experience_un_pr_ocessus_d'acquisition_de_connaissances_et_d'apprentissage. [Accès le 16 Janvier

Bibliographie

- 2022].
- [12] R. Ernoul, *Le grand livre de la qualité*, AFNOR, 2010.
- [13] «Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication,» [En ligne]. Available: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>. [Accès le 2022 Janvier 2022].
- [14] «ISO,» [En ligne]. Available: <https://www.iso.org/>. [Accès le 22 Janvier 2022].
- [15] «L'orientation client dans le cycle de la qualité,» [En ligne]. Available: <https://qualiblog.fr/principes-generaux-de-la-qualite/lorientation-client-dans-le-cycle-de-la-qualite/> . [Accès le 3 Février 2022].
- [16] «Chargé assurance qualité,» [En ligne]. Available: <https://www.leem.org/referentiels-metiers/charge-assurance-qualite>. [Accès le 12 Janvier 2022].
- [17] «ISO 14644-4:2001(fr) : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 4: Conception, construction et mise en fonctionnement,» [En ligne]. Available: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-4:ed-1:v1:fr>. [Accès le 20 Février 2022].
- [18] C. BOLZAN, «La validation de nettoyage en industrie pharmaceutique : validation des prérequis, principe et application au cas particulier d'une centrale de pesées.,» [En ligne]. Available: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732086/document>. [Accès le 22 Mars 2022].
- [19] J. Reinwalt, *Le traitement de l'air*, Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, Bureau de la connaissance des marchés industriels, 2005.
- [20] S. E.-S. F.Behar, *Les tenues de salle propre et les traitements associés*, Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, Bureau de la connaissance des marchés industriels, 2005.
- [21] «AFNOR,» [En ligne]. Available: <https://www.afnor.org/en/> . [Accès le 12 Février 2022].
- [22] C. C. LABAN.F, «Validation des procédés de nettoyage, Rapport de la commission SFSTP STP Pharma Pratiques,» [En ligne]. Available: https://www.lissa.fr/rep/articles/PF_3008981. [Accès le 14 Mars 2022].
- [23] A. Baricault , «Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage.,» [En ligne]. Available: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110167/document>. [Accès le 08 Avril 2022].
- [24] T. Camille, «Gestion du risque de contamination croisée en industrie

Bibliographie

- pharmaceutique.,» [En ligne]. Available: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01168701/document> . [Accès le 27 Mars 2022].
- [25] L. Laila, «Validation du nettoyage des équipement de production dans l'industrie pharmaceutique,» [En ligne]. Available: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/1883/P0052010.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Accès le 29 Mars 2022].
- [26] «Le cercle de Sinner, le guide incontournable des travaux de nettoyage,» [En ligne]. Available: https://www.bernard.fr/le-cercle-de-sinner_cms_000614.html. [Accès le 6 Avril 2022].
- [27] «Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations,» [En ligne]. Available: <https://www.fda.gov/media/71023/download>. [Accès le 15 Avril 2022].
- [28] «ICH Q9,» [En ligne]. Available: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf> . [Accès le 07 Mars 2022].
- [29] «ANSM,» [En ligne]. Available: <https://ansm.sante.fr/>. [Accès le 13 Février 2022].
- [30] «Guide OMS des normes relatives aux BPF,» [En ligne]. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.01_fre.pdf?sequence=1. [Accès le 23 Mars 2022].
- [31] «FDA,» [En ligne]. Available: <https://www.fda.gov/>. [Accès le 04 Mai 2022].
- [32] «What are Current Good Manufacturing Practices (cGMP)?,» [En ligne]. Available: <https://www.simplerqms.com/cgmp/>. [Accès le 8 Mai 2022].
- [33] «ICH History,» [En ligne]. Available: <https://www.ich.org/page/history>. [Accès le 13 Mars 2022].
- [34] «ICH Guidelines,» [En ligne]. Available: <https://www.ich.org/page/ich-guidelines>. [Accès le 12 Mars 2022].
- [35] «ISO 9001:2015 Systèmes de management de la qualité — Exigences,» [En ligne]. Available: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v2:fr>. [Accès le 12 Février 2022].
- [36] L. B. V. R. A. H. F. Hurtrel, «Analyse des risques liés au circuit de gestion et de dispensation des produits en expérimentation clinique par « AMDEC »,» [En ligne]. Available: https://www.researchgate.net/profile/Laurence-Beretz/publication/282110011_Analyse_des_risques_lies_au_circuit_de_gestion_et_de_dispensation_des_produits_en_experimentation_clinique_par_AMDEC/links/5602d68708ae460e2704a994/Analyse-des-risques-lies-au-circ. [Accès le 22 Janvier

Bibliographie

- 2022].
- [37] «AMDEC,» [En ligne]. Available: <https://www.pqb.fr/template/userfiles/PQBE45Sp29p.pdf>. [Accès le Avril 17 2022].
- [38] «PDCA,» [En ligne]. Available: <https://meta2i.com/qu-est-ce-quepdca-et-amdec/>. [Accès le 02 Mai 2022].
- [39] «Schéma de la roue de Deming,» [En ligne]. Available: <https://www.enssib.fr/bibliotheque-numerique/notices/61230-schema-de-la-roue-de-deming>. [Accès le 12 Mai 2022].
- [40] «Le plan HACCP en 12 étapes et 7 principes,» [En ligne]. Available: <https://www.formation-haccp.com/plan-haccp/>. [Accès le 11 Mai 2022].
- [41] «Qu'est-ce que la méthode HAZOP ?,» [En ligne]. Available: <https://safetyculture.com/fr/themes/hazop/>. [Accès le 16 Mai 2022].
- [42] «HAZOP,» [En ligne]. Available: <https://www.odz-consultants.com/risques-industriels/hazop/>.
- [43] «Analyse de l'arbre de défaillances (Fault Tree Analysis),» [En ligne]. Available: <https://www.wolterskluwer.com/fr-be/expert-insights/error-tree-analysis>. [Accès le 17 Mai 2022].
- [44] «PARETO,» [En ligne]. Available: <https://www.manager-go.com/gestion-de-projet/dossiers-methodes/la-methode-des-20-80>. [Accès le 27 Février 2022].
- [45] «Méthode des 20-80 ou loi de Pareto,» [En ligne]. Available: <https://www.maitrise-excel.com/methode-des-20-80-ou-loi-de-pareto-creer-un-diagramme-de-pareto-sur-excel-2007-2016-en-moins-de-6-min/>. [Accès le 19 Mai 2022].
- [46] «Savoir utiliser la méthode des 5 "pourquoi ?",» [En ligne]. Available: <https://www.manager-go.com/gestion-de-projet/dossiers-methodes/la-methode-des-5-pourquoi>. [Accès le 29 Février 2022].
- [47] «La méthode des 5 Pourquoi pour éradiquer vos problèmes !,» [En ligne]. Available: <https://qualiblog.fr/outils-et-methodes/la-methode-des-5-pourquoi-pour-eradiquer-vos-problemes/>. [Accès le 21 Mai 2022].
- [48] «CAPA,» [En ligne]. Available: <https://www.fda.gov/corrective-and-preventive-actions-cap>. [Accès le 21 Mai 2022].
- [49] A. Raj, «A review on corrective action and preventive action (CAPA),» [En ligne]. Available: <https://academicjournals.org/journal/AJPP/article-full-text-pdf/4EF704756791>. [Accès le 21 Mai 2022].

Bibliographie

- [50] «Code of Federal Regulations,» [En ligne]. Available: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-H/part-820>. [Accès le 21 Mai 2022].
- [51] «ISO 13053-2:2011 : Méthodes quantitatives dans l'amélioration de processus — Six Sigma — Partie 2: Outils et techniques,» [En ligne]. Available: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:13053:-2:ed-1:v1:fr>. [Accès le 13 Juin 2022].

Annexes

Annexe 1 : L'outillage de la machine de compression.

Pièce	Image	Description
Trémie	 <p>The image shows two stainless steel funnels of different sizes. Below them is a photograph of a machine with a hopper on top, with an arrow pointing to it and the label 'Trémie'.</p>	<p>La trémie est la partie de la machine de compression où nous ajoutons les poudres ou les granulés qui doivent être comprimés. La première partie où la poudre ou les granulés entrent en contact avec la machine de compression est donc la trémie de la machine. Les trémies sont fabriquées en acier inoxydable car le produit entre en contact direct avec la trémie, c'est pourquoi la trémie est fabriquée en Stainless Steel 316L résistant à la corrosion. La poudre s'écoule dans la trémie par gravité et certaines trémies sont équipées d'un mécanisme vibrant qui force la poudre à s'écouler. Auparavant, les trémies des machines de compression sont équipées d'un système de vide qui transfère la poudre ou les granulés des conteneurs vers la trémie par l'aspiration du système de vide.</p>
Alimentateur	 <p>The image shows two stainless steel feeders of different sizes, one smaller and one larger, both with a hopper-like top and a base for the machine.</p>	<p>L'alimentateur ou le système d'alimentation achemine la poudre ou les granulés vers la cavité de la matrice. Certains alimentateurs sont équipés d'un système d'alimentation forcée qui comporte des palettes pour forcer les granules ou les poudres dans la cavité de la matrice. Les machines à grande vitesse nécessitent généralement un système d'alimentation forcée pour contrôler les variations de poids.</p>

Annexes

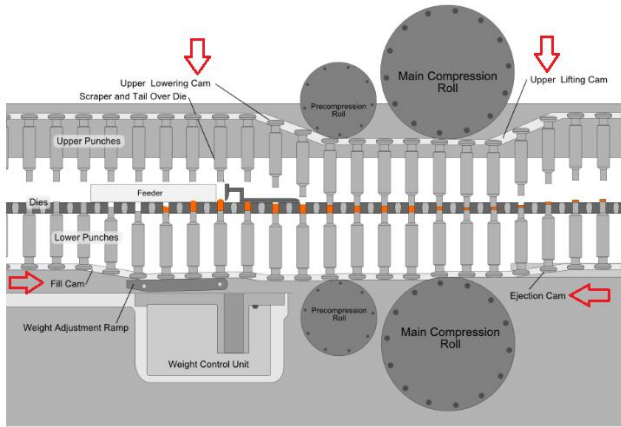
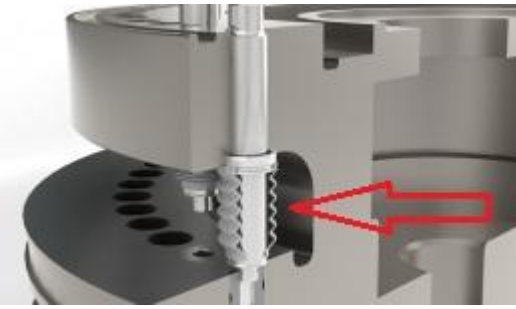


Tourelle



La tourelle est la partie principale de la machine de compression rotative. La tourelle est appelée le cœur d'une machine de compression rotative. La tourelle contient des porte-poinçons dans lesquels les poinçons sont installés, ainsi qu'une table de matrices dans laquelle les matrices sont installées. Les poinçons et les matrices sont déplacés par la rotation de la tourelle. La tourelle détermine le nombre de poinçons et de matrices qui seront installés dans une machine de compression rotative. La vitesse de la machine de compression est également déterminée par les rotations de la tourelle. Les machines de compression avancées ont des tourelles interchangeables dans lesquelles une tourelle complète est retirée de la machine de compression et une autre tourelle est installée avec un nouvel outillage pour le lot suivant. Les tourelles interchangeables réduisent le nombre d'heures de montage de la machine.

Annexes

<p>Cames</p>		<p>Les machines de compression possèdent différents types de cames. Ces cames sont des pistes de poinçons qui guident le mouvement des poinçons. Les différents types de cames sont la came supérieure, la came inférieure, la came de réglage du poids et la came d'éjection.</p>
<p>Coupelle</p>		<p>Elle a pour rôle la rétention d'huile réalisant une étanchéité parfaite entre le corps du poinçon et la poudre à comprimer.</p>

Annexe 2 : Comparaison entre l'alcool isopropylique à titre 70.0% et 99.0%

	70.0%	99.0%
Dilution	Alcool dilué	Alcool pur, non dénaturé
Fixation des germes	Non	Oui
Évaporation	Moins rapide	-Rapide -Ne laisse pas de résidus carbonés après utilisation
Efficacité	Efficace	Plus efficace
Toxicité	Moins toxique	Plus toxique

Annexes

Annexe 3 : Différence entre les deux types de nettoyage B et C

	Nettoyage type B	Nettoyage type C
Agent de nettoyage	Alcool isopropylique IPA	Détergent DDN
Utilisation	Lors du nettoyage entre deux lots du même produit.	-Lors du nettoyage entre deux lots de produits différents. -Lors du nettoyage après dépassement du délai d'utilisation (Time frame).



Annexe 4 : Représentation du chariot à poinçons.

Résumé

La contamination d'un produit par un autre, ou la contamination croisée est actuellement le risque le plus redoutable qui représente un obstacle pour les industriels à satisfaire leurs clients et à garantir la qualité de leurs produits, en vue de tel enjeu, les exigences sont devenues de plus en plus strictes et la certification des médicaments doit répondre à certaines exigences. Le management des risques d'entreprise prône une approche intégrée et rigoureuse des risques en évaluant et en localisant ces derniers dans toutes les zones et les étapes qui pourraient avoir un impact sur la stratégie de l'organisation et ses différents objectifs.

Les analyses des risques et en se reposant sur un ensemble d'outils, renforcent la volonté des entreprises de s'inscrire dans une démarche durable de gestion de la qualité.

A travers un cas pratique, cette thèse présente la démarche de gestion des risques qualité initiée sur un site exploitant. Depuis sa mise en place, en passant par le processus d'analyse des risques, jusqu'aux résultats obtenus et aux actions mises en place, cet exemple permet de comprendre l'enjeu de la gestion des risques au sein de l'industrie pharmaceutique.

Mots clés : contamination, contamination croisée, risque, qualité, management des risques, gestion, outils, analyse.

Abstract

The contamination of one product by another, or cross-contamination, is currently the most critical risk that represents an obstacle for manufacturers to satisfy their customers and guarantee the quality of their products. In view of this issue, the requirements have become increasingly strict and the certification of medicines must meet certain requirements. Enterprise risk management advocates an integrated and rigorous approach to risk by assessing and locating risks in all areas and stages that could have an impact on the organization's strategy and its various objectives.

Risk analyses, based on a set of tools, reinforce the willingness of companies to engage in a sustainable quality management approach.

Through a practical case, this thesis presents the quality risk management approach initiated on an operating site. From its implementation, through the risk analysis process, to the results obtained and the actions implemented, this example allows to understand the stake of risk management within the pharmaceutical industry.

Key words : contamination, cross-contamination, risk, quality, risk management, management, tools, analysis.

Pour avoir la version numérique
du mémoire veuillez scanner :



Pour avoir la présentation
veuillez scanner :



Nom et prénom :

MECHTAOUI Maroua Zahraa

Adresse mail :

mechtaoui.maroua@gmail.com

Nom et prénom :

KHEDDARI Manel

Adresse mail :

manel.kdr99@gmail.com