

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

**UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB BLIDA 1**

**Faculté de Technologie**

**Département de Génie des Procédés**



## **Mémoire**

En vue de l'obtention du diplôme de  
**MASTER EN GENIE DES PROCEDES**  
Spécialité : PHARMACIE INDUSTRIELLE

Intitulé du mémoire

# **Contribution à l'étude de l'évaluation Des Risques Liés à La Fabrication Des Médicaments Cytotoxiques Et Hautement Actifs**

**Présenté par :**

**M<sup>elle</sup> : BOUMAZA HANA**

**M<sup>elle</sup> : BENAICHOUCHE IKRAM**

**Encadré par :**

**Mr. CHERIET NABIL**

Promotion 2024

## REMERCIEMENTS

D'abord, nous remercions « Dieu », le tout puissant qui nous a donné la force, le courage et la patience tout au long de la réalisation de ce modeste travail pour le mener à terme.

On voudrait remercier sincèrement les membres du jury qui nous ont fait l'honneur de bien vouloir faire partie de la commission d'examineur, d'évaluer ce travail et de l'enrichir par leurs propositions.

### A NOTRE PROMOTEUR **DOCTEUR CHERIET NABIL**

Nous sommes très honorées de vous avoir comme encadreur de notre étude. Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Votre compétence professionnelle incontestable, ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Veuillez, cher Docteur, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

Nous tenons à remercier également **Mr. F ANDJECHAIRI** pour nous avoir recueilli et nous avoir facilité la réalisation de notre mémoire au sein de laboratoire Hikma et pour l'expérience enrichissante qu'il nous a transmise au cours de notre stage.

On voudrait également adresser nos remerciements à notre Co-promoteur,

Le Responsable d'assurance qualité De l'unité d'oncologie de hikma pharma Algérie, **Mr. MECHAHEB MASSINISSA** de nous avoir accueillies, d'avoir facilité notre intégration au sein de l'équipe de travail et qui, sans son dévouement et son investissement notre stage pratique n'aurait atteint ses objectifs.

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

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

**DEDICACES :**

**A mes très chers parents, source de vie, d'amour et d'affection**

**A mes chers sœurs, source de joie et de bonheur**

**A toute ma famille, source d'espoir et de motivation**

**A tous mes amis, tout particulièrement Fethia**

**A Hana, chère amie avant d'être binôme**

**A vous chers lecteurs**

**IKRAM**

## **DEDICACES**

À la mémoire des défunts, Mes Grands-parents, pour leur éducation, leur sagesse, leur bravoure et leurs conseils ; qu'Allah leur accorde son infinie miséricorde.

À mes chers parents, je vous dois tout et je ne saurai jamais vous le rendre assez.

Pour tout ce que vous avez fait pour moi, votre amour et vos sacrifices, vous m'avez inculquée les principes et les bonnes manières, toujours là à me soutenir et à m'encourager depuis ma tendre enfance, à me forger sur la foi, la volonté et la persévérance. Vous avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je vous aime du plus profond de mon cœur, qu'Allah vous protège et vous garde pour moi.

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

À ma chère sœur Hasna, Ma source de joie, d'énergie positive et de motivation. Pour son amour et soutien, qu'elle trouve ici l'expression de ma haute gratitude.

À mes chères amies Yasmine et Marwa, Wissem, Nivin, Nassima, Islam, Nesrine, pour les merveilleux moments passés ensemble, jonchés de joie et de déprime, d'éclats de rires et de pleurs, de folies et de sagesse, de soutien et d'entraide, d'encouragement et d'endurance, de complicité et de compassion. Que notre sincère amitié soit éternelle.

À tous mes chers amis et à tous ceux que j'ai omis de citer.

**HANA**

تعتبر المواد الفعالة بشكل كبير جزيئات تسمح بالعلاج الانتقائي للغاية. للأسف، قد تحدث آثار جانبية غير مرغوب فيها للمحترفين الأصحاء الذين يتعاملون مع هذه المواد، وفي بعض الأحيان لا رجعة فيها. يجب على صانعي الأدوية السرطانية تطبيق استراتيجيات لإدارة المخاطر العميقة لضمان جودة وأمان وفعالية أدويتها، مع تحقيق أقصى فوائد للمرضى وتقليل المخاطر المحتملة على العاملين والبيئة. هدفنا هو اكتشاف وتقييم المخاطر المحتملة المختلفة طوال مراحل تصنيع الأدوية السامة للخلايا، من المواد الأولية إلى المنتج النهائي، داخل وحدة الأورام في مختبر حكمة فارما الجزائر. في الختام، يمكن أن يكون الإهمال في إنتاج الأدوية عالية الفعالية عواقب وخيمة.

## SUMMARY

Highly active substances are molecules that allow for extremely selective therapy. Unfortunately, undesirable effects, sometimes irreversible, can occur in healthy professionals who come into contact with these substances. The pharmaceutical industry for oncology drugs must implement comprehensive risk management strategies to ensure the quality, safety, and efficacy of its medications, while optimizing benefits for patients and minimizing potential risks for staff and the environment. Our goal is to detect and evaluate the various potential risks throughout the manufacturing process of cytotoxic drugs, from raw materials to finished products, within the oncology unit of Hikma Pharma Algeria pharmaceutical laboratory. In conclusion, the lack of rigor in the production of cytotoxic and highly active substances can have serious consequences.

## RESUME

Les substances hautement actives sont des molécules qui permettent une thérapie extrêmement sélective. Malheureusement, des effets indésirables, parfois irréversibles, peuvent survenir chez les professionnels en bonne santé qui entrent en contact avec ces substances. L'industrie pharmaceutique des médicaments oncologiques doit mettre en place des stratégies approfondies de gestion des risques afin d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité de ses médicaments, tout en optimisant les avantages pour les patients et en minimisant les risques potentiels pour le personnel et l'environnement. Notre objectif est de détecter et d'évaluer les différents risques potentiels tout au long du processus de fabrication des médicaments cytotoxiques, de la matière première au produit fini, au sein de l'unité d'oncologie du laboratoire pharmaceutique Hikma Pharma Algérie. En conclusion, le manque de rigueur dans la production de cytotoxiques et de substances hautement actives peut avoir des conséquences graves.

## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	I
DEDICACES .....	III
RESUME.....	IV
TABLE DES MATIERES.....	V
LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES FIGURES.....	VII
LISTE DES ABREVIATIONS .....	VIII
INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE I : LE SYSTEME QUALITE EN INDUSTRIE	
PHARMACEUTIQUE .....	2
I.1 La qualité .....	4
I.2 Assurance qualité .....	4
I.3 Contrôle qualité.....	5
I.4 Référentiels réglementaires.....	5
I.5 Outils qualité .....	7
I.6 Analyse de risque .....	10
CHAPITRE II : LES MEDICAMENTS HAUTEMENT ACTIFS CAS DES	
CYTOTOXIQUES.....	13
II.1 Substances hautement actives et cytotoxiques.....	14
II.1.1 Définition d'une substance hautement active .....	14
II.1.2 Définition d'un cytotoxique.....	14
II.2 Classifications des substances hautement actives.....	14
II.3 Exposition professionnelle aux produits hautement-actifs.....	15
II.3.1 Bandes d'exposition professionnelle OEB.....	15
II.4 Mesures de prévention et de protection des cytotoxiques.....	17
II.4.1 Le personnel .....	17
II.4.2 Equipements de protection individuelle (EPI).....	17
II.4.3 Locaux et équipements.....	18
II.4.3.1 Locaux .....	18
II.4.3.2 Equipements.....	23
II.4.4 Procèdes de nettoyage et de désinfection.....	26
II.4.4.1 Type de nettoyage.....	26
II.4.4.2 Validation des Procèdes de nettoyage et de désinfection .....	26

II.4.5 Gestion des déchets.....	28
II.4.5.1 Définitions des déchets .....	28
II.4.5.2 Procédure de gestion de déchets .....	29
<b>CHAPITRE III : APPROCHE ET METHODOLOGIE DE MAITRISE DES RISQUES DANS LA FABRICATION DES PRODUITS ONCOLOGIQUES.....</b>	<b>312</b>
III.1 Objectif .....	32
III.2 Champ d'application .....	32
III.3 Procédure d'évaluation des risques.....	33
III.4 Analyse des risques .....	35
III.5 Evaluation du risque.....	39
III.6 Contrôle des risques : .....	41
III.7 Installation d'oncologie .....	43
III.7.1 Etudes des Flux .....	43
<b>CHAPITRE IV : IMPLEMENTATION DU SYSTEME DE MAITRISE DES RISQUES ET STRATEGIE DU CONFINEMENT EN ONCOLOGIE.....</b>	<b>55</b>
IV.1 Process forme sèche en oncologie (processus, défaillance, conséquence, recommandation) .....	56
IV.1.1 Distribution .....	56
IV.1.2 Mélange .....	61
IV.1.3 Compression.....	64
IV.1.4 Enrobage .....	66
IV.1.5 Conditionnement primaire .....	67
IV.1.6 Conditionnement secondaire .....	70
IV.1.7 Nettoyage des équipements.....	71
IV.2 Stratégie de contrôle du confinement et équipement de protection individuelle suggérés en fonction de la bande d'exposition professionnelle .....	73
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>83</b>
<b>Références Bibliographiques .....</b>	<b>85</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau II.1 : Les classes OEB et leur valeur limite d'exposition professionnelle correspondante.....</b>	<b>16</b>
<b>Tableau III.1 : Directives pour l'évaluation de la probabilité.....</b>	<b>35</b>
<b>Tableau III.2 : Directives pour l'évaluation de la sévérité.....</b>	<b>36</b>
<b>Tableau III.3 : Classification des risques .....</b>	<b>37</b>
<b>Tableau III.4 : Directives pour l'évaluation de la détection.....</b>	<b>38</b>
<b>Tableau III.5 : Classification de RPN .....</b>	<b>40</b>
<b>Tableau III.6 : Classement de la RPN .....</b>	<b>41</b>

## **LISTE DES FIGURES**

<b>Figure I-1: Le système questionnaire pertinent de la méthode QQOCP .....</b>	<b>8</b>
<b>Figure I-2: Diagramme d'Ishikawa/de causes et effets .....</b>	<b>10</b>
<b>Figure II-1 : Les quatre fonctions capitales du système HVAC .....</b>	<b>18</b>
<b>Figure II-2 : Les types d'écoulement de l'air dans les salles propres.....</b>	<b>19</b>
<b>Figure II-3 : pass box dynamique pour le transfert de matériaux.....</b>	<b>21</b>
<b>Figure II-4 : cabine de douche de décontamination .....</b>	<b>23</b>
<b>Figure II-5 : isolateur a parois rigides .....</b>	<b>24</b>
<b>Figure II-6 : Sous-parties du port de transfert rapide.....</b>	<b>25</b>
<b>FigureII-7 : Schéma de synthèse de la conception d'une procédure de nettoyage .....</b>	<b>27</b>
<b>FigureIII-1 : processus de gestion du risques qualité ICH Q9.....</b>	<b>34</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AC** : article de conditionnement

**AFNOR** : association française de normalisation

**AMDEC** : Analyse des modes de défaillance, de leur effet et criticité.

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché.

**BPF** : Les Bonnes pratiques de fabrication.

**CGMP**: Current Good Manufacturing Practices.

**COT** : carbone organique totale

**EPI** : Equipement de protection individuelle.

**HEPA** : (haute efficacité pour les particules aériennes).

**HPAPI**: Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients

**HVAC**: Heating, ventilation and air-conditioning.

**IBC**: intermédiaire bulk container

**ICH**: International conference on harmonization.

**ISO**: International organization for standardization.

**IPA** : Ingrédient Pharmacologiquement Actif

**IPQC** : In process quality control

**LCQ** : laboratoire contrôle qualité

**MP** : matière première

**NIOSH**: National Institute for Occupational Safety and Health.

**OEB** : Occupational exposure band.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**PHA** : produit hautement actif.

**QQOQCP** : Qui, Quoi, Ou, Comment, Pourquoi.

**QRM:** quality risk management.

**RPN:** risk priority number.

**SOP :** standard operating procedure.

**VLEP / OEL :** Valeur Limite d'exposition professionnelle/ Occupational exposure  
limit.

**WIP :** washing in place.

## **INTRODUCTION GENERALE**

L'objectif primordial de toute industrie pharmaceutique est de garantir la fourniture de médicaments qui répondent aux exigences essentielles de qualité, de sécurité et d'efficacité tout au long de leur cycle de vie. La protection du patient, du personnel et de l'environnement est une priorité absolue.

Cependant, la pratique courante expose souvent les entreprises pharmaceutiques à de nombreux risques et défaillances potentielles qui peuvent nuire à la santé des travailleurs, à l'équilibre écologique, à la santé publique en termes de qualité et d'innocuité des médicaments, ainsi qu'à la réputation et à la pérennité du laboratoire.

De plus, les substances pharmaceutiques hautement actives, contrairement aux médicaments moins toxiques, ont des effets biologiques à des doses très faibles et donc un seuil de toxicité très bas. Cela signifie qu'une marge d'erreur minimale peut avoir des conséquences graves.

Dans le contexte actuel, les entreprises pharmaceutiques accordent une importance capitale à la qualité en mettant en place un système de gestion de la qualité qui intègre la gestion des risques au sein de leurs sites de production. Elles se conforment ainsi aux bonnes pratiques de fabrication et aux dispositions de gestion du risque qualité (ICH Q9) définies dans la partie III des BPF. Cette approche leur permet d'anticiper les dangers potentiels, de maîtriser les risques, de les maintenir à un niveau acceptable et de résoudre efficacement et durablement les problématiques rencontrées. [6,17]

Pour atteindre ces objectifs, il est essentiel de suivre une démarche rigoureuse et d'appliquer de manière adaptée et correcte les méthodes et outils de la qualité.

Ce manuscrit est réparti en quatre chapitres, Le premier chapitre comportera, une introduction à la politique qualité dans l'industrie pharmaceutique, ainsi que les bases réglementaires et normatives qui régissent le concept qualité. Le deuxième chapitre sera consacré aux notions de base des médicaments hautement active, également appelés les cytotoxiques, ainsi que des informations sur leur classification et la bande d'exposition professionnel. Il met en lumière l'importance de comprendre la nature puissante de ces substances pharmaceutiques, leur toxicité, et les précautions nécessaires à prendre lors de leur manipulation en milieu professionnel. Tandis que dans le troisième, traite l'approche et la méthodologie de maîtrise des risques dans la fabrication des produits oncologiques.

Ce chapitre couvre plusieurs aspects clés : Tout d'abord, il expose les objectifs de l'étude et la méthodologie utilisée, notamment l'approche AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) pour l'évaluation des risques ; L'accent est ensuite mis sur l'analyse et l'évaluation approfondie de ces risques, en termes de probabilité et de gravité, permettant ainsi leur hiérarchisation en fonction de leur criticité. Et Enfin, il se penche spécifiquement sur les études de flux dans les installations d'oncologie, analysant les risques liés à la production et à la circulation des médicaments hautement actifs dans ces environnements.

Le dernier chapitre aborde l'implémentation du système de maîtrise des risques et la stratégie de confinement en oncologie. En utilisant la méthode d'Analyse des Modes de Défaillances, et sur le mécanisme de bandes d'exposition professionnelle OEB qui nous ont permis de procéder d'une manière stratégique et ce, sous forme de tableaux récapitulatifs, à identifier les différentes défaillances et événements redoutés pouvant survenir lors de la manipulation des cytotoxiques et les dangers qui s'en découlent. [23,43]

Nous soulignons que cette problématique est soulevée par l'unité d'oncologie du laboratoire Hikma Pharma Algérie de Staoueli. C'est dans ce cadre que nous avons effectué notre stage, ou nous avons appliqué sur le terrain la démarche de gestion des risques lors de la production des médicaments cytotoxiques.

Nous avons également contribué à la mise en œuvre des actions correctives et préventives afin de contrer les différents risques et assurer un confinement efficace.

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

***CHAPITRE I :***

*LE SYSTEME QUALITE EN INDUSTRIE*

*PHARMACEUTIQUE*

La gestion de la qualité des produits est une mesure globale qui doit être prise pour garantir le bon état de la qualité des médicaments, Elle peut être mise en œuvre seule ou combinée avec d'autres procédures.

Il s'agit de garantir que le médicament suit des directives spécifiques et répond aux normes requises pour son objectif et ses besoins.

La gestion de la qualité supervise et contrôle l'ensemble des activités d'une organisation visant à fournir des produits de qualité ; De la fabrication au conditionnement, ce système est rigoureusement appliqué pour garantir le respect de toutes les normes décrites dans l'autorisation de mise sur le marché. [1]

### **I.1 La qualité**

D'après l'ISO, la notion de "qualité" peut être définie comme étant l'ensemble des caractéristiques et des propriétés d'un produit ou d'un service qui lui permettent de répondre aux besoins exprimés ou implicites. Selon les BPF européennes, lorsque l'on parle de la "qualité du médicament", il s'agit de la qualité requise pour répondre aux besoins des patients, c'est-à-dire la qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM. [2,3].

### **I.2 Assurance qualité**

Selon la norme ISO 8402 :1994, l'assurance qualité est définie comme l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées comme nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences de la qualité.[4]

D'après les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), l'Assurance qualité englobe tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit.

Elle englobe toutes les mesures prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés, en intégrant les bonnes pratiques de fabrication.[5]

### **I.3 Contrôle qualité**

L'objectif du contrôle qualité est d'assurer que les tests nécessaires et appropriés ont été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou distribution avant que leur qualité ne soit jugée satisfaisante. Par conséquent, le contrôle qualité ne se limite pas aux activités de laboratoire, mais doit également être pris en compte dans toutes les décisions liées à la qualité du produit. Dans le cas des médicaments, le contrôle qualité est effectué à différentes étapes :

- En amont de la production pour les matières premières,
- Pendant la fabrication pour les étapes intermédiaires,
- En fin de fabrication pour le produit fini. [6,1]

### **I.4 Référentiels réglementaires**

#### **I.4.1 Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)**

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont un ensemble de normes réglementaires qui décrivent et encadrent la production des médicaments à usage humain et vétérinaire. Elles visent à assurer un niveau élevé de qualité des médicaments afin de garantir leur utilisation optimale par les patients. L'objectif est d'établir ce haut niveau de qualité à la source, plutôt que de le contrôler par la suite. Ces normes évoluent au fil du temps. Aux États-Unis, on parle par exemple de cGMP (current Good Manufacturing Practices), ce qui indique que les bonnes pratiques sont définies en fonction de leur interprétation actuelle. En France, les BPF sont actuellement structurées en trois parties distinctes :

La première concerne les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain, la deuxième concerne les bonnes pratiques de fabrication des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments, et enfin la troisième partie traite des documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication. [8]

## **I.4.2 Le conseil international pour l'harmonisation (ICH)**

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

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

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

Thèmes :

Qualité (Q) : avec 12 lignes directrices.

Sécurité(S) : avec 11 lignes directrices.

Efficacité(E) : avec 18 lignes directrices.

Multidisciplinaire(M) : avec 8 lignes directrices. [7]

### **➤ ICH Q9 : Gestion du risque qualité**

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

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

## **I.4.3 L'organisation internationale de normalisation (ISO)**

Il s'agit d'une organisation internationale, indépendante, qui regroupe 164 organismes nationaux de normalisation.

Les membres de cette organisation rassemblent leurs connaissances pour élaborer des normes internationales volontaires, basées sur le consensus, qui sont pertinentes pour le marché, soutiennent l'innovation et apportent des solutions aux défis mondiaux.

L'ISO a déjà publié plus de 23007 normes internationales couvrant pratiquement tous les aspects des technologies et de la production. [9].

## **I.5 Outils qualité**

### **I.5.1 Brainstorming**

Dans une entreprise, le brainstorming est une méthode où un groupe de collaborateurs se réunit pour générer un maximum d'idées nouvelles sur un sujet donné. Selon Isabelle Jacob, du cabinet Iris Consultants et du centre Iris de formation à la créativité,

Le brainstorming peut être utile lorsqu'il n'y a pas de solution satisfaisante et toute faite à un problème.

Le brainstorming est dirigé par un organisateur, qui rassemble généralement une dizaine de personnes. L'objectif est de noter sur un support (tableau) toutes les idées proposées en réponse à la question posée par l'animateur. Les idées peuvent être présentées de manière structurée ou non, selon le choix de l'organisateur :

- Structuré : chaque participant propose une idée à tour de rôle et/ou peut passer son tour s'il n'a pas d'idée.

- Non structuré : chaque personne partage les idées qui lui viennent à l'esprit.

Au début, il s'agit simplement de noter les idées sur le support en les numérotant, sans débattre de leur pertinence (toutes les idées sont acceptables). Une fois toutes les idées collectées, il est important de les classer par nature, de les reformuler si nécessaire et de rejeter celles qui ne correspondent pas au sujet.

Une fois les bonnes idées identifiées, il est alors nécessaire d'utiliser d'autres outils qualité pour les mettre en pratique.[11]

## I.5.2 La méthode QQQQCP

### • Définition :

Le QQQQCP est un système de questionnement empirique qui vise à structurer les informations relatives à un sujet donné. Les interrogations se déclinent comme suit : Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ? Cette méthode est également connue sous le nom des 5W (Who, What, Where, When, Why).

### • Objectifs :

Le QQQQCP permet de mener une investigation approfondie sur un problème, une amélioration ou d'établir une procédure en utilisant six questions clés. L'analyse de ces questions permet de mieux appréhender le problème, d'en identifier les causes, d'envisager des améliorations et de déterminer les actions à entreprendre.[12]



Figure I-1: Le système questionnaire pertinent de la méthode QQQQCP.

### I.5.3 Le diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa, également connu sous le nom de diagramme en arête de poisson, diagramme cause-effet ou 5M, est un outil utilisé pour identifier les causes d'un problème, éviter d'oublier des causes et fournir des pistes pour l'analyse des solutions. Cette approche vise à traiter les causes afin de rectifier les défauts et proposer des solutions en mettant en œuvre des actions correctives.

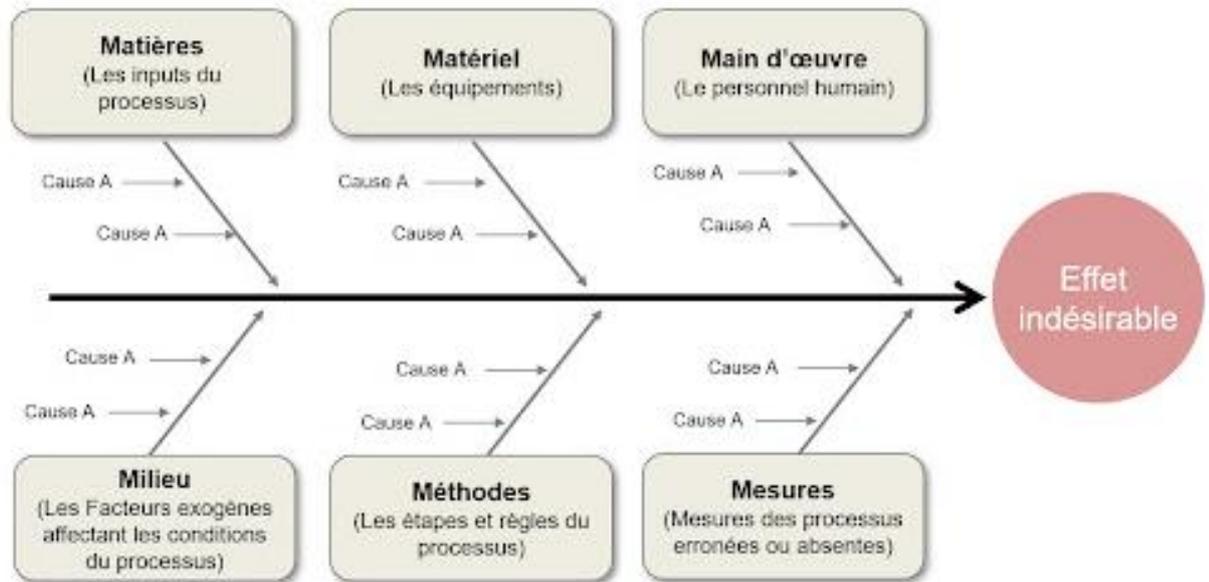
➤ Déroulement du diagramme d'Ishikawa :

• Première étape : Définir clairement le problème en plaçant une flèche horizontale pointée vers celui-ci et classer les causes recherchées en grandes catégories.

- **Matière** : matière première, pièce, qualité, ...
- **Matériel** : machines, outils, équipements, maintenance, ...
- **Main d'œuvre** : directe, indirecte, motivation, formation, absentéisme, expérience, problèmes de compétences, ...
- **Milieu** : environnement physique, lumière, bruit, poussière, localisation, aménagement, température, législation, ...
- **Méthode** : instructions, manuels, procédures, modes opératoires utilisés, ...
- **Mesure** : ce dernier M vient compléter la liste des 6M du Six Sigma. Les défauts peuvent provenir de défauts de mesure, de mesures incohérentes ou inexistantes

• Deuxième étape : Mini flèches : les causes associées à chaque catégorie sont inscrites sur des mini flèches. Il est essentiel d'identifier toutes les causes potentielles.

• Dernière étape : Finalisation : Parmi les causes potentielles, il convient de déterminer les causes réelles du problème et d'agir dessus en proposant des solutions correctives.[13]



**Figure I-2:** Diagramme d'Ishikawa/de causes et effets.

#### **I.5.4 Les feuilles de relevé de données**

La feuille de collecte de données, adaptée à chaque collecte de données, est un outil permettant d'organiser de manière systématique les informations afin de les rendre facilement exploitables et vérifiables. Son but est de regrouper les données dans un document pour mesurer un phénomène, analyser un problème, déterminer la fréquence d'un phénomène et vérifier les actions mises en place.

#### **I.6 Analyse de risque**

##### **I.6.1 But :**

Le système qualité joue un rôle crucial dans l'industrie pharmaceutique et il est de plus en plus évident que la gestion du risque qualité est une composante essentielle d'un système qualité solide. Une approche efficace de la gestion du risque qualité permet de :

- Assurer un niveau élevé de qualité des médicaments pour les patients en fournissant des moyens proactifs pour identifier et maîtriser les dommages potentiels tout au long du développement et de la fabrication.
- Améliorer le processus de prise de décision lorsqu'un problème de qualité se pose.

- Prendre des décisions plus pertinentes et éclairées, et offrir aux autorités compétentes des garanties accrues quant à la capacité d'une entreprise à gérer les risques potentiels,

Ce qui peut influencer l'étendue et le niveau de surveillance directe exercée par les autorités compétentes.

- Favoriser une meilleure utilisation des ressources par toutes les parties. Une gestion plus efficace des risques se traduit également par des coûts de risque plus faibles. [17] [16].

### **I.6.2 Méthode pour la gestion du risque qualité :**

#### **➤ Méthode d'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité**

##### **AMDEC :**

L'AFNOR, association française de normalisation, définit l'AMDEC comme une méthode inductive permettant une analyse quantitative des défaillances d'un système. Cette méthode repose sur une cotation des paramètres de gravité, de fréquence et de détectabilité, ainsi que sur l'observation du processus et des relations de cause à effet.

Il s'agit de l'outil le plus répandu et le plus utilisé dans les industries de la santé pour détecter les défaillances d'un produit, en identifier les causes, réduire leurs effets, définir les actions correctives à entreprendre, et documenter le processus de développement.

L'AMDEC se base sur les concepts suivants :

##### **• Défaillance :**

Une défaillance se produit lorsque l'entité n'est plus en mesure d'accomplir une fonction requise. Elle peut être totale, c'est-à-dire lorsque la fonction du dispositif cesse complètement, ou partielle, lorsque la réalisation de la fonction est altérée.

##### **• Mode de défaillance :**

Le mode de défaillance représente la manière dont un dispositif peut devenir défaillant, c'est-à-dire ne plus remplir sa fonction.

##### **• Cause de défaillance :**

La cause de défaillance est l'événement initial qui peut conduire à la défaillance d'un dispositif par le biais de son mode de défaillance.

- **Effet de la défaillance :**

L'effet d'une défaillance est la conséquence subie par l'utilisateur. Il est associé à la combinaison (mode-cause de défaillance) et correspond à la perception finale de la défaillance. [18].

***CHAPITRE II :***

*LES MEDICAMENTS HAUTEMENT ACTIFS CAS  
DES CYTOTOXIQUES*

## **II.1 Substances hautement actives et cytotoxiques**

### **II.1.1 Définition d'une substance hautement active**

La définition d'une substance hautement active, connue sous le nom de HPAPI (Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients) varie selon les sources, mais est généralement décrite comme suit : un Ingrédient Pharmacologiquement Actif (IPA) ou un intermédiaire pharmacologiquement actif ayant une activité biologique d'environ 150 g/kg de poids corporel ou moins chez les humains (dose quotidienne thérapeutique égale ou inférieure à 10 mg). Il s'agit d'un IPA ou d'un intermédiaire dont la limite d'exposition professionnelle (OEL) est égale ou inférieure à 10 g/m<sup>3</sup> d'air en moyenne pondérée sur 8 heures. Ces substances présentent une sélectivité élevée, c'est-à-dire la capacité de se lier à des récepteurs spécifiques ou d'inhiber des enzymes spécifiques, et/ou ont le potentiel de causer un cancer, des mutations, des anomalies du développement ou une toxicité pour la reproduction à faibles doses. Il s'agit en général de nouveaux composés dont la puissance et la toxicité restent inconnues.

### **II.1.2 Définition d'un cytotoxique**

Une molécule cytotoxique est une substance ou une composante d'une cellule spécialisée qui a la capacité de détruire d'autres cellules, en provoquant des dommages ou la mort cellulaire. Le terme cytotoxique est généralement utilisé pour décrire l'effet d'un médicament de chimiothérapie sur les cellules cancéreuses, en les empêchant de se diviser et de se multiplier, et en réduisant la taille des tumeurs. [20].

## **II.2 Classifications des substances hautement actives**

### **II.2.1 Système SafeBridge**

Le système SafeBridge "Occupational Health Toxicity / Potency Categorization and Handling Practices" est un système de classification en quatre catégories pour toutes les substances pharmaceutiques actives. L'objectif était de créer un système où chaque groupe est facilement compréhensible par l'ensemble du personnel et devient un langage courant au sein de l'entreprise. Cette classification est basée sur les caractéristiques du produit et les valeurs limites d'exposition professionnelle sur 8 heures.

En résumé, la catégorie 1 rassemble des produits irritants mais qui n'ont pas d'effets systémiques, génétiques ou sur la reproduction, et qui ne nécessitent pas de système clos pour leur manipulation. Seules les technologies habituelles et des locaux ventilés sont nécessaires. De nombreux produits sont classés dans la catégorie 2, ayant des effets systémiques (sur le système cardiaque, respiratoire ou hépatique) mais pas d'effets ou des effets limités sur les gènes. La manipulation de cette catégorie de produits nécessite des technologies de confinement faible, telles que des connexions simples entre les équipements. La catégorie 3 comprend des produits toxiques, ayant des effets systémiques à faibles doses, ainsi que des effets permanents et potentiellement graves sur la génomique. Il est donc recommandé d'utiliser des systèmes clos. Le groupe 4 regroupe quelques molécules extrêmement toxiques ayant des effets sur le système génique à de très faibles doses, ainsi que les molécules ayant un effet sur certaines populations (par exemple, les femmes en âge de procréer...). Cette classe nécessite un confinement total. [21] [22]

### **II.2.2 Système de Naumann**

Naumann et ses collègues du laboratoire Merck et Co. ont établi une classification des substances en 5 groupes en fonction de leurs propriétés pharmacologiques et toxicologiques. Ils ont fait partie du groupe initial qui a mis en place la première classification mentionnée ci-dessus et ont poursuivi le développement de celle-ci au sein de leur entreprise. Ces catégories, appelées "performance-based exposure control limits (PB-ECL)" (terme utilisé par Merck pour désigner les limites de contrôle d'exposition), représentent les effets néfastes sur la santé du personnel et donc le degré de confinement nécessaire pour chacun de ces groupes afin de garantir au mieux la sécurité du personnel. Cette classification vise à établir un lien entre les propriétés pharmacologiques et une valeur numérique de OEL, ainsi qu'à proposer des techniques de contrôle et de manipulation pour atteindre un niveau de risque acceptable. Diverses propriétés sont prises en compte pour classer une substance dans l'un de ces groupes. [23.24]

## **II.3 Exposition professionnelle aux produits hautement-actifs**

### **II.3.1 Bandes d'exposition professionnelle OEB**

Mécanisme utilisé pour classer de manière précise les produits chimiques en "catégories" ou "bandes" chacune correspondant à une plage de concentrations d'exposition conçue pour protéger la santé des travailleurs.

Les OEB sont développées par des organisations autorisées telles que le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) pour fournir des orientations sur la quantité de produit chimique à laquelle un travailleur peut être exposé sur une période donnée en fonction de leurs effets nocifs sur la santé.

Les OEB ne remplacent pas les limites d'exposition professionnelle (OEL), mais servent d'outil d'évaluation d'exposition supplémentaire utile lorsque les OEL font défaut.

Bande des expositions professionnelles :

- ✓ Établir une série d'expositions visant à protéger la santé des travailleurs
- ✓ Identifier les effets potentiels sur la santé et les organes cibles selon 9 critères toxicologiques
- ✓ Fournir des informations essentielles sur la puissance chimique
- ✓ Aider à prendre des décisions concernant les méthodes de contrôle, la communication des dangers et la surveillance médicale
- ✓ Repérer les domaines où les données sur les effets sur la santé sont insuffisantes [43].

**Tableau II.1** : Les classes OEB et leur valeur limite d'exposition professionnelle Correspondante.

<b>Bande des expositions professionnelles OEB</b>	<b>Valeur limite d'exposition professionnelle OEL (<math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>)</b>
<b>OEB1</b>	1000-5000
<b>OEB2</b>	100-1000
<b>OEB3</b>	10-100
<b>OEB4</b>	1-10
<b>OEB5</b>	< 1

## **II.4 Mesures de prévention et de protection des cytotoxiques**

### **II.4.1 Le personnel**

#### **➤ Formation initiale et continue du personnel :**

Les Bonnes Pratiques de Fabrication exigent que le fabricant assure une formation à l'ensemble du personnel travaillant selon les principes des BPF.

Cette formation doit être initiale et continue, adaptée aux tâches de chaque individu. De plus, le personnel manipulant des matières dangereuses lors de la réception, du stockage, de la manipulation et de l'élimination de ces médicaments doit recevoir une formation spéciale et complète.

La formation doit inclure une présentation détaillée des produits dangereux, y compris leurs propriétés mutagènes, tératogènes et cancérigènes. Elle doit également aborder l'utilisation appropriée des équipements de protection individuelle (EPI) et des dispositifs, ainsi que la gestion des déversements. Des procédures de nettoyage et de décontamination de la zone de travail doivent également être enseignées, de même que les procédures adéquates de manipulation et d'élimination de tous les matériaux contaminés.

Il est essentiel d'évaluer régulièrement l'efficacité des formations et de tenir un enregistrement de celles-ci. [25] [26].

### **II.4.2 Equipements de protection individuelle (EPI)**

#### **II.4.2.1 Définition :**

Selon la définition de la directive 89/686/CEE et du Code du Travail de l'Union européenne, un équipement de protection individuelle (EPI) est « tout dispositif ou moyen destiné à être porté ou tenu par une personne en vue de la protéger contre un ou plusieurs risques susceptibles de menacer sa santé ou sa sécurité. ». [27]

#### **II.4.2.2 Exigence réglementaires :**

De nombreux textes réglementaires sont relatifs aux équipements de protection individuelle (EPI). Ils découlent de la loi n°91-1414 du 31 décembre 1991, issue elle-même de directives européennes. Il n'existe cependant pas de texte (sauf cas particuliers) précisant les équipements nécessaires pour une activité donnée. C'est généralement par une analyse de risque préalable que des EPI adaptés pourront être mis en œuvre. [28]

## II.4.3 Locaux et équipements

### II.4.3.1 Locaux

#### II.4.3.1.1 Système de traitement de l'air ou le système HVAC

➤ **Définition :**

Le Chauffage, Ventilation et Climatisation (CVC), également connu sous le nom de « Heating, Ventilation and Air-Conditioning » (HVAC) en anglais, est un système qui remplit quatre fonctions essentielles :

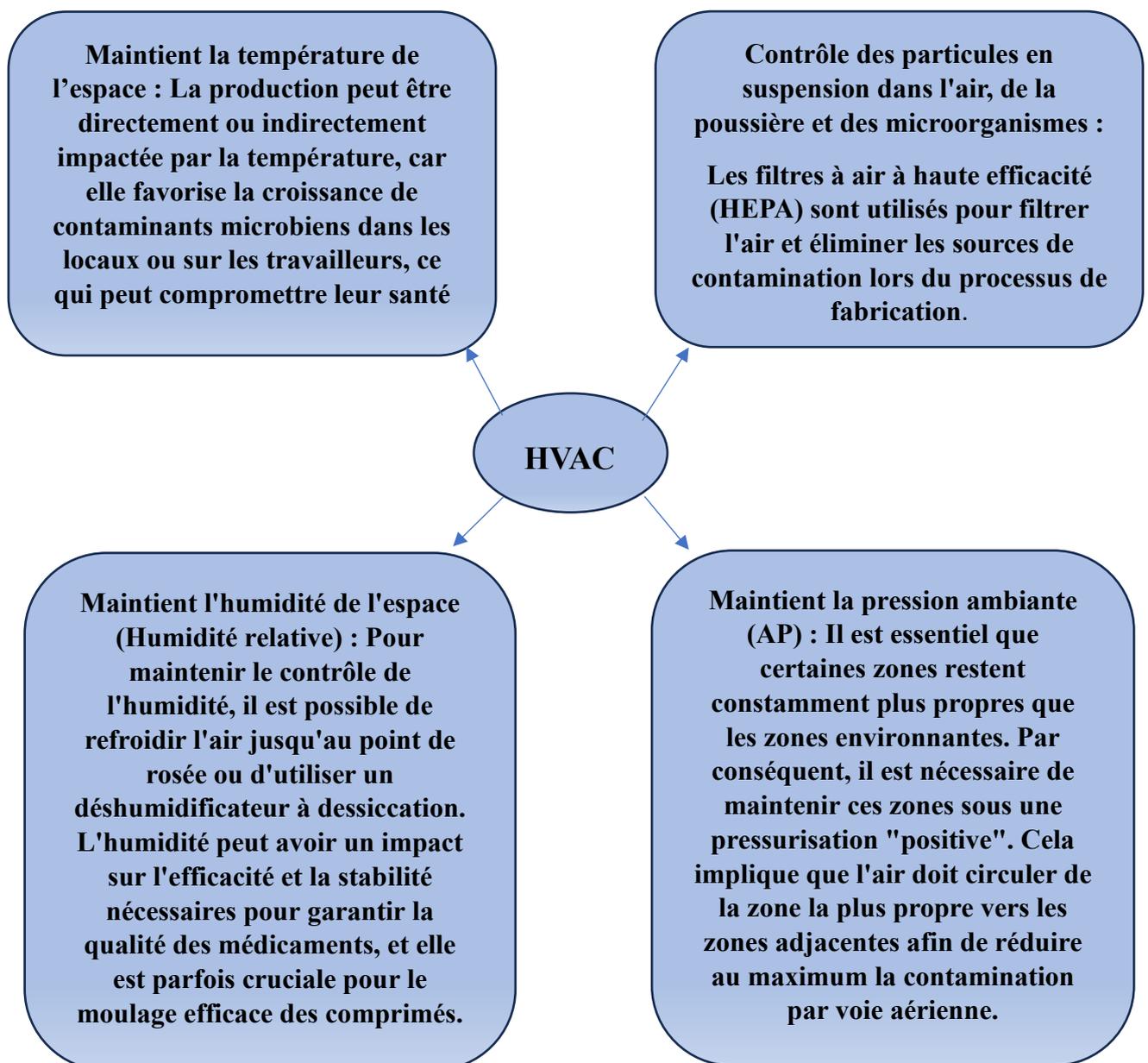


Figure II-1 : Les quatre fonctions capitales du système HVAC.

➤ **Système HVAC dans une salle blanche :**

En ce qui concerne les salles blanches, le système HVAC joue un rôle essentiel bien au-delà du simple confort que l'on trouve dans un bâtiment standard.

Une salle blanche nécessite un contrôle extrêmement strict de la température, de l'humidité relative, du nombre de particules présentes dans chaque pièce, de la circulation de l'air et de la pression différentielle entre les différentes salles.

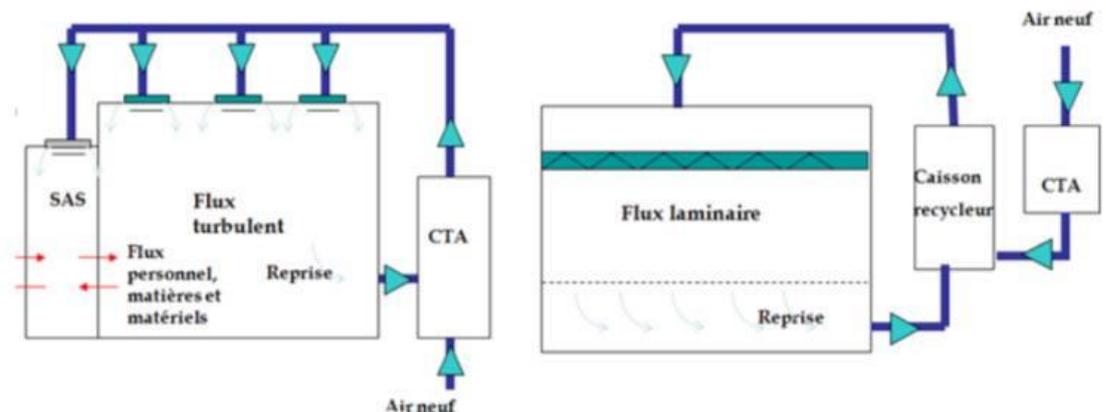
Tout ceci nécessite :

- Un apport d'air accru ;
- Filtres à haute efficacité ;
- Filtration terminale et schéma de circulation de l'air ;
- Pressurisation de la salle. [29]

Il existe généralement deux types de salles blanches :

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

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



**Figure II-2 :** Les types d'écoulement de l'air dans les salles propres.

Une salle blanche à flux descendant est composée d'unités HEPA filtrées montées au plafond. Le nombre d'unités HEPA dans le plafond augmente à mesure que la classe de la salle blanche diminue, jusqu'à ce que, pour la classe 100, tout le plafond nécessite une filtration HEPA. La contamination générée dans la pièce est généralement évacuée vers le bas et évacuée par le retour.

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

Entre les deux, le modèle vertical à flux descendant offre de meilleurs résultats et s'adapte mieux à la production pharmaceutique [29].

#### **II.4.3.1.2 Définition de la salle blanche (Propre)**

D'après la norme Iso 14644, une salle propre est une salle où la quantité de particules en suspension dans l'air est contrôlée, et qui est conçue et utilisée de manière à réduire au minimum l'introduction, la production et la rétention de particules à l'intérieur de la pièce, tout en assurant une maîtrise parfaite des autres paramètres pertinents tels que la température, l'humidité et la pression.

#### **II.4.3.1.3 Pass box dynamique**

Le pass box dynamique est un dispositif crucial utilisé dans les salles blanches pour assurer le transfert sécurisé de matériaux d'un environnement contrôlé à un autre, afin de prévenir toute contamination croisée dans l'air. La fonction principale d'un pass box réside dans son mécanisme de porte à verrouillage : lorsque la porte d'un côté est ouverte, celle de l'autre côté reste fermée, conçues pour maintenir une pression différentielle entre les deux zones, empêchant ainsi la migration des contaminants d'un côté à l'autre lors du transfert. Il contient aussi une extraction d'air à l'intérieur [30]



**Figure II-3 :** Pass box dynamique pour le transfert de matériaux entre deux zones généralement de niveaux de propreté différents.

#### **II.4.3.1.4 Zoning de pression**

##### **• Définition de SAS**

D'après les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), un SAS est un espace clos composé d'au moins deux portes, qui est situé entre deux pièces ou plus (par exemple, entre des zones de propreté différente) dans le but de contrôler les flux d'air lors de l'entrée dans ces pièces. Il existe deux types de SAS :

- Un SAS personnel (PAL) : utilisé pour le transfert du personnel, en respectant le nombre de personnes autorisées, les exigences vestimentaires et les conditions d'hygiène.
- Un SAS matériel (MAL) : utilisé pour le transfert de matières, d'équipements, de produits finis et de déchets, en respectant les dimensions des équipements transférés, les moyens de transport et les fréquences de transfert.

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

#### **II.4.3.1.5 Douche de décontamination**

Il est nécessaire que les opérateurs passent par un système de décontamination lorsqu'ils quittent la zone de confinement. Ce système peut être composé de douches d'air ou de douches de brumisation, qui ont pour objectif d'éliminer ou de contrôler les particules de poussière présentes sur leurs tenues de travail. Cette étape est réalisée avant que les opérateurs ne se déshabillent et retirent leur équipement de protection individuelle (EPI), afin qu'ils puissent ensuite utiliser les installations de cantine ou d'ablution.

Une douche d'air est constituée d'un SAS dans lequel de l'air à haute vitesse est diffusé à travers des buses d'air installées, par exemple sur les parois du SAS, afin de déloger les particules de poussière. Des grilles de reprise d'air, telles que des reprises basses, doivent ensuite récupérer l'air et le renvoyer vers le système de filtration. Certaines douches d'air peuvent également inclure un flux d'air unidirectionnel vertical à la sortie du SAS, permettant de chasser les contaminants.

Il est important de noter que la filtration de l'air soufflé, de l'air recyclé ou de l'air extrait doit avoir la même efficacité que les filtres utilisés dans les ateliers. [31]

Bien que les douches de décontamination soient utilisées dans divers contextes pour maintenir la sécurité et la propreté, celles utilisées pour les cytotoxiques en oncologie nécessitent des mesures et des équipements spécifiques en raison de la dangerosité particulière de ces substances. Par exemple on peut Utiliser des solutions spécifiques pour neutraliser ou éliminer les agents cytotoxiques. Ainsi pour la Filtration et gestion des eaux usées ; ils sont traités pour enlever les contaminants avant d'être rejetées dans le système d'égout.



**Figure II-4 :** cabine de douche de décontamination.

### **II.4.3.2 Equipements**

#### **II.4.3.2.1 Techniques des confinements**

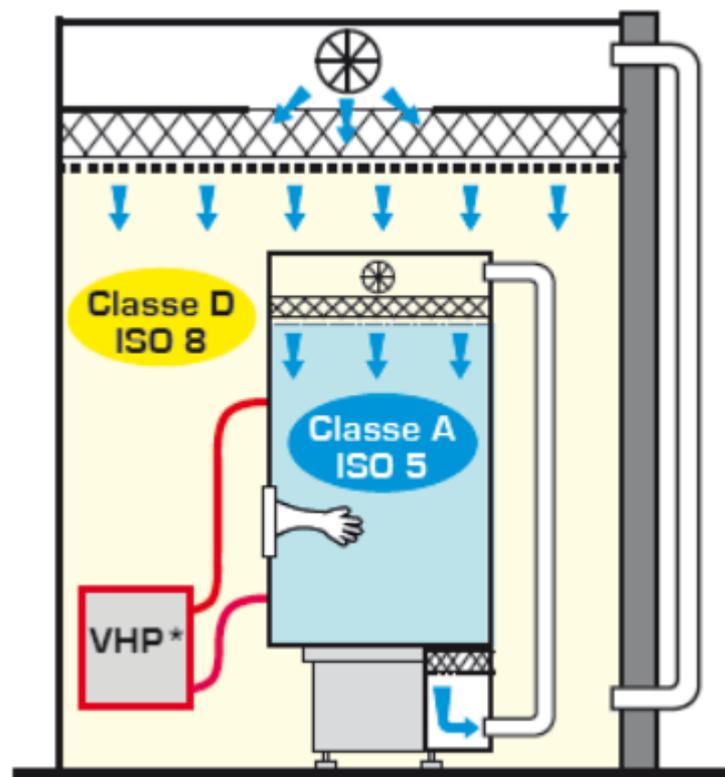
Afin de garantir le respect des OEB et la protection du personnel, il est essentiel d'utiliser des systèmes de confinement lors de la production. Le confinement consiste à limiter ou enfermer le produit dans un espace, de sorte que les zones extérieures ne soient pas en contact avec celui-ci. Il s'agit d'une mesure de protection collective. La protection du personnel à travers des mesures collectives est indispensable. Il est préférable que cette sécurité soit maximale, mais cela représente un investissement conséquent. C'est pourquoi il est nécessaire de mettre en place des stratégies de confinement adaptées à chaque entreprise, assurant la sécurité du personnel sans pour autant dépasser le budget en installant des équipements trop performants par rapport aux besoins. Une analyse des risques est réalisée pour chaque produit afin de déterminer les meilleures solutions possibles, qui soient acceptables d'un point de vue sécurité.

➤ **Hottes à flux laminaire**

La manipulation de produits est possible sous flux laminaire. Ce dernier est un flux unidirectionnel composé de filets d'air s'écoulant à même vitesse en direction parallèle. Ce courant d'air empêche la sortie des matières de la zone de manipulation puisque les poussières générées suivent le courant d'air et sont évacuées par l'aspiration de cette zone. La circulation de l'air se fait soit de manière horizontale, soit verticale. Une fois la zone traversée, cet air est aspiré et filtré. La taille d'une zone sous flux laminaire est très variable, selon les besoins, il peut s'agir d'un petit hôte jusqu'à des pièces entières. Dans le cas de substances hautement actives, la taille des zones est généralement adaptée de façon à permettre le travail de l'opérateur à partir de l'extérieur de la zone sous flux. Cette technologie assure des VLEP de 100-10 $\mu$ g/m<sup>3</sup>

➤ **Isolateur ou Boîte à gants**

Dans le but de séparer complètement les zones de manipulation des produits hautement actifs et l'environnement extérieur, les industries pharmaceutiques utilisent souvent des enceintes closes tels que L'isolateur à parois rigides qui utilisent de l'acier inoxydable ou des matériaux plastiques.



**Figure II-5** : Schéma technique d'un isolateur.

Les boîtes à gants sont soumises à des pressions négatives lorsqu'elles sont utilisées pour des substances toxiques. Cela permet de confiner le produit à l'intérieur de la boîte et de protéger le personnel. Pour effectuer des manipulations à l'intérieur des isolateurs, des gants-manchettes sont utilisés. Cette zone est souvent fragile, il est donc essentiel que l'opérateur soit efficacement protégé en cas de fuite.

Il existe différents systèmes de gants et de manchettes, certains sont composés de plusieurs parties qui permettent de remplacer un gant endommagé pendant la production. [34]

- **Transfert de matières confinées**
  - **Port de transfert rapide ou port alpha/beta**

Le port de transfert rapide offre la possibilité d'introduire ou de retirer rapidement et simplement du matériel ou des produits dans un espace confiné.

Il se compose de deux parties distinctes : le composant alpha et le composant beta.

En général, la partie alpha est directement reliée à l'équipement, tandis que la partie beta est mobile et permet la connexion. La partie beta agit comme un récipient dans lequel le matériel à transférer est placé. Ce récipient peut être fabriqué à partir de différentes matières telles que l'acier inoxydable ou des matières synthétiques, et il existe en différentes tailles. [32]



**Figure II-6** : Sous-parties du port de transfert rapide.

#### ○ **Vanne Papillon**

Ce dispositif facilite la connexion entre deux équipements sans nécessiter l'utilisation d'isolateurs ou de boîtes à gants. Selon la taille de la vanne choisie, ce système permet le transfert de petites ou de grandes quantités. Cependant, seules des matières peuvent être transférées, aucun matériel ne peut être transporté de manière confinée.

La vanne se compose de deux parties distinctes :

- La partie active, qui comprend le système mécanique permettant la connexion des deux parties et le levier d'ouverture. Cette partie active est généralement fixée à l'équipement à décharger ou à charger.

- La partie passive, qui est généralement fixée à l'équipement intermédiaire du procédé.

Chacune de ces parties est équipée d'un disque qui se ferme lorsque les différents modules ne sont pas connectés. Une fois connectés, ces disques peuvent être déplacés de 90°, permettant ainsi l'écoulement du produit.[33]

### **II.4.4 Procédés de nettoyage et de désinfection**

Au niveau des équipements, il existe aujourd'hui différentes technologies permettant le confinement. Les procédés ne posent pas de problèmes : des équipements étanches permettent de respecter le confinement du procédé de fabrication. Cela est le cas de la majorité des équipements actuellement commercialisés. La vraie difficulté est plutôt le nettoyage de ces machines. Le nettoyage doit pouvoir être réalisé de manière à éviter toute contamination de la zone et du personnel. Dans ce cadre, différents systèmes de nettoyage selon le degré de confinement nécessaire ont été implantés sur les équipements.

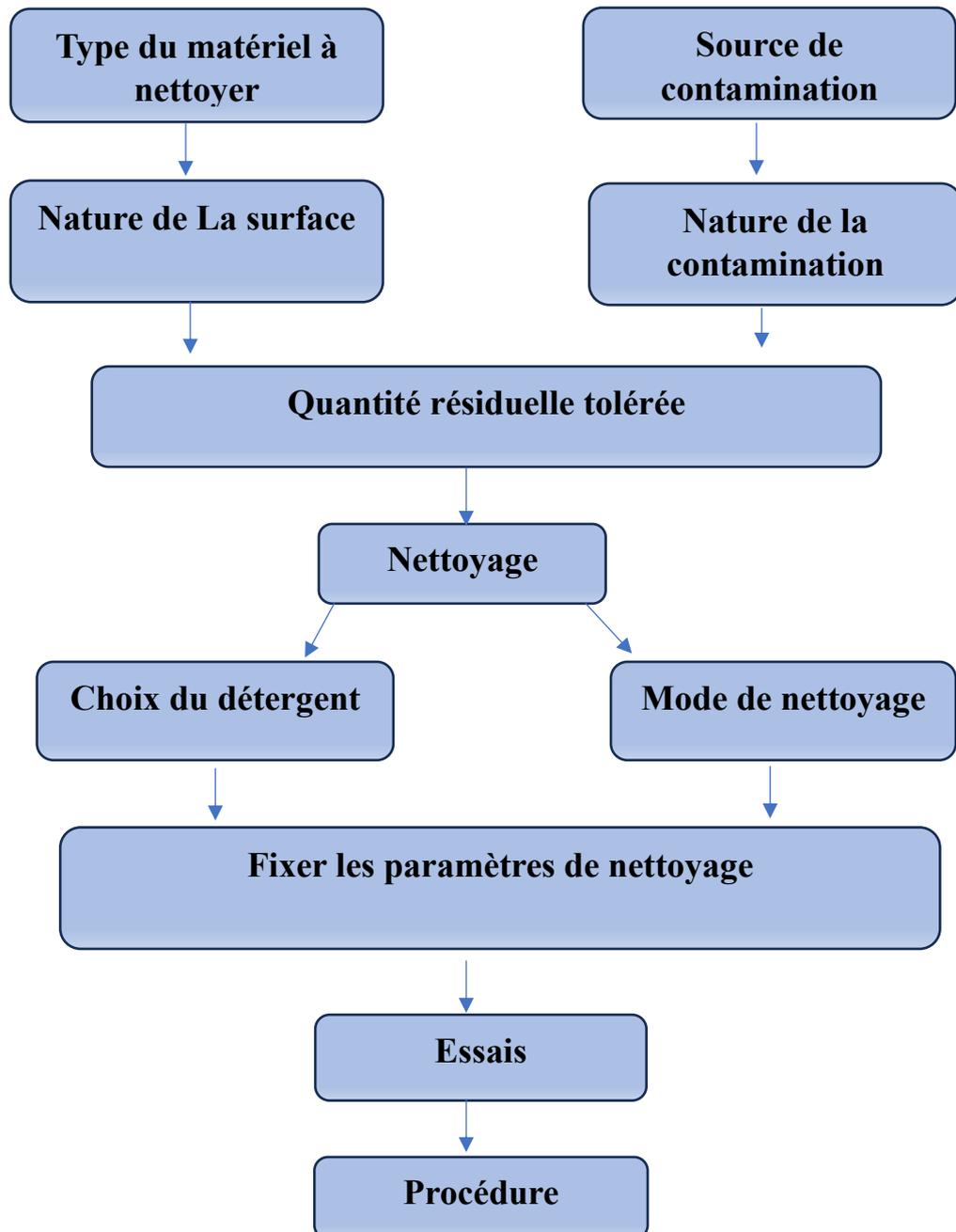
#### **II.4.4.1 Type de nettoyage**

- Nettoyage manuelle
- Nettoyage semi-automatique
- Nettoyage automatique

#### **II.4.4.2 Validation des Procédés de nettoyage et de désinfection**

La validation d'un procédé de nettoyage consiste à prouver de manière scientifique et documentée que les différentes étapes de ce procédé permettent d'obtenir,

Dans des conditions préétablies, une surface sans contamination résiduelle dépassant une limite préalablement fixée, de manière reproductible. Afin de valider une méthode de nettoyage, il est nécessaire de construire une procédure qui prend en compte tous les paramètres essentiels à la réussite de la validation.



**Figure II-7** : Schéma de synthèse de la conception d'une procédure de nettoyage.

#### **II.4.4.2.1 Principe de validation de nettoyage**

Le principe fondamental de la validation du nettoyage est le suivant : il consiste à prélever une fraction représentative de la contamination résiduelle à partir d'une surface représentative. Une fois le prélèvement traité, l'échantillon est quantifié.

La contamination résiduelle est ensuite calculée et comparée au critère d'acceptation préalablement établi.

Si la contamination est inférieure au critère d'acceptation lors de trois sessions consécutives de nettoyage et de mesure de la contamination, la méthode de nettoyage sera validée.

#### **II.4.4.2.3 Détermination du « pire des cas »**

Il existe différentes approches pour déterminer le pire des cas [36] :

En se basant sur la facilité de nettoyage.

En se basant sur la toxicité.

Le deuxième critère de choix repose sur la toxicité ou l'activité du traceur. Le facteur déterminant le choix du traceur est la dose thérapeutique minimale pour un principe actif et la NOEL pour un excipient. Il est important que ces valeurs soient exprimées dans la même unité de mesure, conformément aux valeurs de toxicité.

#### **II.4.5 Gestion des déchets**

Les composés hautement actifs présentent des défis environnementaux plus importants que les médicaments moins puissants, notamment en ce qui concerne le traitement des déchets et le contrôle des eaux usées. C'est pourquoi les BPF pour les produits pharmaceutiques contenant des substances dangereuses exigent que les effluents liquides et les déchets solides soient manipulés de manière à ne pas présenter de risque de contamination des produits, du personnel ou de l'environnement.

##### **II.4.5.1 Définitions des déchets**

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

Les déchets dangereux sont caractérisés par des propriétés physiques, chimiques ou biologiques qui nécessitent des manipulations spécifiques et des méthodes d'élimination visant à éviter tout risque pour la santé et/ou l'environnement. [37]

Il existe deux catégories de déchets dangereux : les déchets répertoriés et les déchets caractéristiques.

Les déchets pharmaceutiques font partie des déchets répertoriés en raison de leur contenu en produits chimiques commerciaux. [38]

#### **II.4.5.2 Procédure de gestion de déchets**

Selon la loi sur la protection de l'environnement de 1994, les déchets cytotoxiques doivent être incinérés sous l'autorité compétente. Les lieux de travail exposés aux déchets cytotoxiques doivent disposer de systèmes de stockage, de séparation et d'élimination sûrs. Tous les travailleurs doivent être correctement équipés, habillés, informés et formés pour manipuler les déchets cytotoxiques, et ils doivent faire l'objet de contrôles réguliers pour vérifier leur conformité.

##### **• Réduction des déchets**

Avant de produire des déchets, il est crucial de réduire leur quantité via des enquêtes préalables. La réutilisation des équipements est rare, en raison de la prévalence des produits à usage unique. Le recyclage des articles potentiellement contaminés n'est pas recommandé dans de nombreux pays, en raison de l'absence de technologies appropriées et de manque de sensibilisation adéquate. Néanmoins, la collecte d'informations et d'expériences est encouragée pour se préparer à d'éventuels processus de recyclage futurs. [15] [39].

##### **• Principe de tri à la source**

Pour réduire efficacement le volume des déchets dangereux, il est essentiel de procéder au tri des déchets nécessitant un traitement spécifique. Ce tri consiste à identifier clairement les différentes catégories de déchets et à les séparer correctement.

Le tri des déchets doit toujours être effectué par celui qui les produit, et de préférence au plus près du lieu où ils ont été générés.

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

Les déchets dangereux doivent être classés en fonction de leurs propriétés physico-chimiques, de leur incompatibilité et des méthodes ultérieures de traitement et d'élimination. [41].

- **Collection et stockage**

Pour éviter l'accumulation de déchets, il est important de les collecter et de les transporter régulièrement vers le point central de collecte des ordures de l'entreprise.

La collecte se fait avec un chariot ou une plateforme suivant un itinéraire spécifique pour limiter le passage à travers les salles et autres pièces non contaminées. Les chariots doivent être faciles à charger et à décharger, sans bord coupant pour éviter d'endommager les sacs ou conteneurs, et simples à nettoyer. Les contenants doivent être sécurisés pour éviter tout déversement accidentel.

Le personnel manipulant les déchets cytotoxiques doit porter des gants en nitrile jetables et des vêtements de protection.[38]

- **Transport hors site**

Les déchets cytotoxiques sont souvent transportés hors site pour être traités et éliminés.

Les contrats avec les transporteurs de déchets et les sous-traitants chargés de l'élimination des déchets doivent être documentés et spécifiés les exigences en matière de transport et d'élimination des déchets et doivent être conformes aux autres règlements pertinents. [38]

- **Traitement et élimination**

Les déchets cytotoxiques sous forme liquide sont éliminés par coagulation floculation et sous forme solide par incinération à des températures extrêmement élevées entre 1000 et 1 200 °C dans des conditionnements ne contenant pas de chlore.

Actuellement, le traitement par destruction thermique est la seule méthode acceptable pour traiter cette catégorie de déchet. [38] [10]

## **CHAPITRE III :**

### *APPROCHE ET METHODOLOGIE DE MAITRISE DES RISQUES DANS LA FABRICATION DES PRODUITS ONCOLOGIQUES*

### **III.1 Objectif**

L'objectif de notre travail est :

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

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

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

Que se passera-t-il dans quelles circonstances ?

Quelles sont les conséquences possibles ?

Quelle est la probabilité des conséquences possibles ?

Le risque est-il sous contrôle efficace, ou d'autres mesures doivent-elles être prises ?

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

### **III.2 Champ d'application**

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

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

Cette procédure d'évaluation des risques couvre les différents types de risques, leurs causes, leurs conséquences et les actions correctives et préventives mises en place.

Ceci, conformément aux exigences des bonnes pratiques de fabrication et à la réglementation en vigueur concernant les HPAPI.

### **III.3 Procédure d'évaluation des risques**

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

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

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

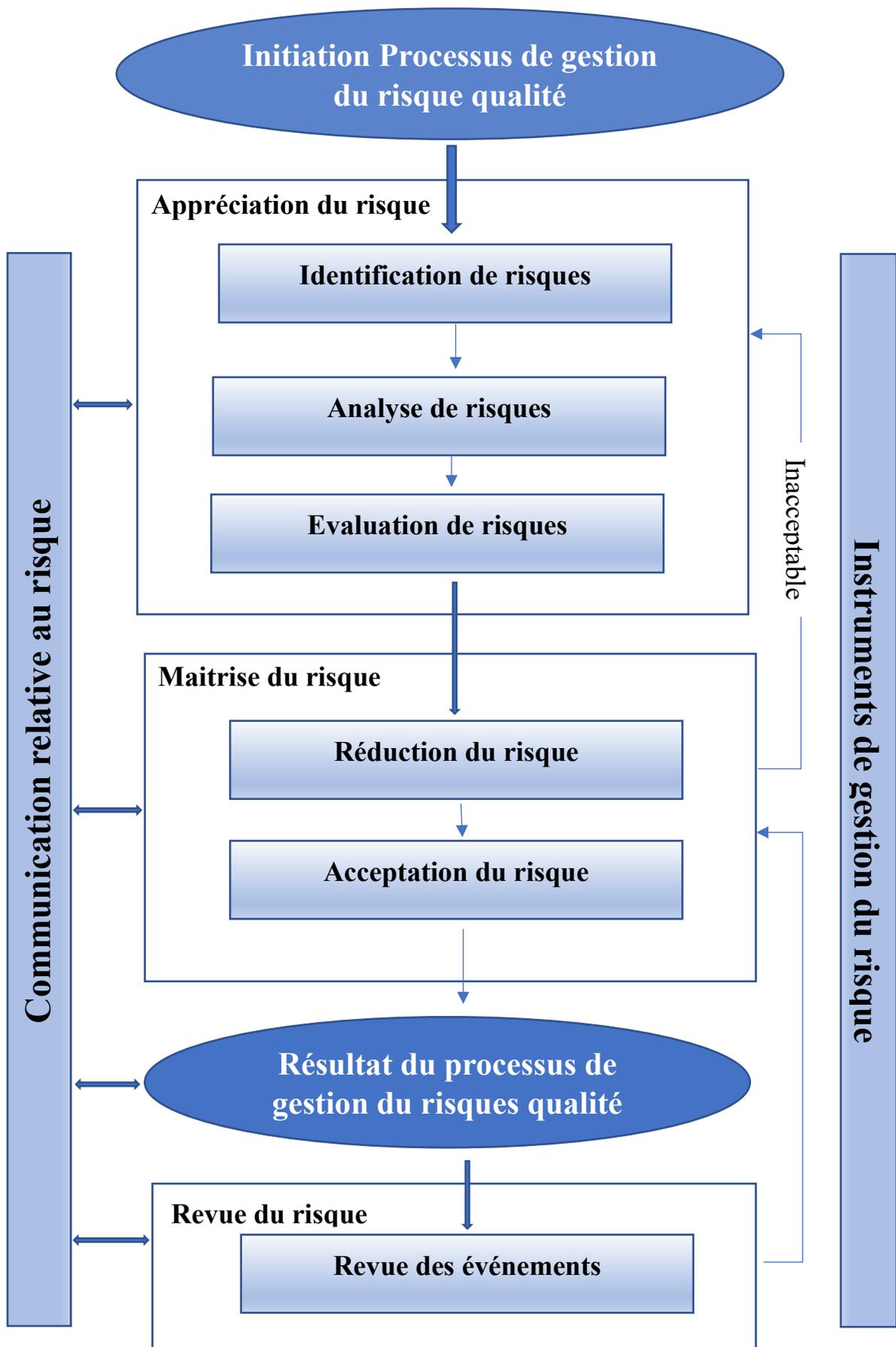


Figure III-1 : processus de gestion du risques qualité ICH Q9.

### III.4 Analyse des risques

Cette étape consiste à déterminer la probabilité d'un événement indésirable sur la qualité du produit, la sécurité de l'opérateur et de l'environnement, en cas de défaillance des composants, fonctions et processus. Pour une analyse des risques correcte, on doit répondre aux questions suivantes :

Quelle est la probabilité que quelque chose tourne mal ? Quelles pourraient être les conséquences ? Ainsi que l'identification des paramètres suivant :

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

**Tableau III-1** : Directives pour l'évaluation de la probabilité.

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

- **Sévérité [S] :** Sévérité de l'effet potentiel de la défaillance [S]

Cette approche nécessite à l'équipe de considérer l'impact de cet événement sur la qualité du produit ou l'intégrité des données. L'impact de la conséquence est exprimé sur une échelle jugée appropriée (élevée à faible) selon le tableau suivant :

**Tableau III.2 :** Directives pour l'évaluation de la sévérité.

<b>Evaluation</b>	<b>Sévérité</b>	<b>Description</b>
5	Catastrophique	1. Médical : l'effet du mode de défaillance peut entraîner la mort ou des blessures potentiellement mortelles 2. Impact réglementaire important (par exemple, lettre d'avertissement, non-obtention de l'approbation pour expédier le produit du site). 3. La fonctionnalité du produit est affectée 4. Non-respect des spécifications relatives à la sécurité des patients et à l'efficacité des médicaments 5. Problème de conformité entraînant l'arrêt de l'usine
4	Majeur	1. Lot qui n'a pas pu être retravaillé / « Reworked » 2. La qualité du produit est affectée et l'effet du mode de défaillance peut entraîner le non-respect des spécifications relatives aux attributs de qualité. 3. Rappel de produits
3	Modéré	1. Défauts détectés lors de l'inspection 2. Retraitement par lots avec impact heure-homme ; et Investigation qui en résulte. 3. Impact réglementaire possible ; observations d'inspection réglementaire sans impact significatif sur l'usine
2	Mineur	1. La qualité du produit est affectée, mais l'effet du mode de défaillance entraîne des attributs de défauts esthétiques. 2. Défauts cosmétiques constatés lors de l'inspection : le risque est considéré comme acceptable. 3. Impact possible sur le rendement, l'efficacité de fabrication Déviation ; peut être fermé sans aucune investigation.

1	Négligeable	<p>1.Le risque est considéré comme acceptable. La fonctionnalité et la qualité du produit sont intactes.</p> <p>2.Médical : la fonctionnalité du produit est intacte, aucun impact sur la santé / sécurité du patient.</p>
---	-------------	--

• **Classification des risques [C] :**

Après avoir attribué la probabilité du risque et le niveau d'impact qu'un tel événement peut avoir, le risque peut être classé. Le risque est une multiplication de la probabilité [P] et de la sévérité [S]. Donc, le risque varie de :

**Tableau III.3 : Classification des risques.**

[S] \ [P]	1.Rare	2.Faible probabilité	3.Occasionnel	4.Fréquent	5.Forte probabilité
5.Catastrophique	5	10	15	20	25
4.Majeur	4	8	12	16	20
3.Modéré	3	6	9	12	15
2.Mineur	2	4	6	8	10
1.Négligeable	1	2	3	4	5

**La classification du risque (PxS=C)** donne une indication de l'impact sur la qualité du produit ou l'intégrité des données :

- **Le niveau 1 : (C= 15 to 25)** signifie que la probabilité que cette défaillance semble élevée et que l'impact sur la qualité du produit ou sur l'intégrité des données, sécurité des patients est élevé

Des contrôles de risque supplémentaires doivent être mis en œuvre de sorte que le risque ne se trouve plus dans la zone rouge (« risque élevé ») avant le début du travail.

- **Le Niveau 2 (C= 4 to 12)** signifie que l'impact sur la qualité du produit ou l'intégrité des données, et la sécurité des patients est modéré. Contrôles des risques pour le risque dans la zone jaune (« risque moyen »)

Des contrôles de risque supplémentaires doivent être mis en œuvre de sorte que le risque ne se trouve plus dans la zone jaune lorsque cela est possible

- **Le Niveau 3 (C= 1 to 3)** signifie que nous n'avons pratiquement aucun impact sur la qualité du produit, la sécurité des patients ou l'intégrité des données, Le risque est dans la zone verte (« faible risque »).

- **Probabilité de détections (déteabilité) [D] :**

L'objectif de cette étape est d'identifier si le risque peut être reconnu ou détecté par d'autres moyens dans le système. La probabilité qu'un risque soit détecté est évaluée à 1, 2, 3, 4 et 5.

Déterminez la détection qui atténuera le risque en vous basant sur les descriptions fournies dans le tableau ci-dessous :

**Tableau III.4 : Directives pour l'évaluation de la détection.**

<b>Evaluation</b>	<b>Détection</b>	<b>Description</b>
5	Elevée	100% de confiance, le contrôle empêchera presque certainement une cause de défaillance ou détectera un mode de défaillance, il existe un dispositif de détection fiable utilisé en permanence sur le système pour la mesure directe des paramètres et conduit à l'activation d'alarme ou un système automatique (sécurisé).
4	Modérée	Les commandes peuvent détecter une cause de défaillance ou un mode de défaillance, il existe une procédure de détection fiable systématiquement utilisée lors du fonctionnement du système ou il y a un appareil de mesure directe en ligne mais sans alarme et sans système automatique. (Suffisamment sécurisé).
3	Faible	Les contrôles peuvent détecter une cause de défaillance ou un mode de défaillance, il existe une procédure de détection fiable systématiquement utilisée lors du fonctionnement du système mais donne des informations / résultats retardés ou il y a un appareil de mesure indirect mais sans alarme et sans système automatique. (Insuffisamment sécurisée)
2	Très Faible	La probabilité des contrôles n'empêchera pas une cause de défaillance ou ne détectera pas un mode de défaillance ; aucun dispositif ni aucune procédure de détection fiables, il n'y a de dispositif de

		détection fiable ni de procédure de détection dans le cadre du fonctionnement ou de la surveillance du système (très faible sécurité).
1	Aucun Controls	La défaillance n'est pas détectable ou n'est pas systématiquement vérifiée, il n'y a pas de dispositif de détection fiable ni de procédure de détection dans le cadre du fonctionnement ou de la surveillance du système (non sécurisé).

### III.5 Evaluation du risque

L'évaluation des risques peut être effectuée par comparaison avec des critères qualitatifs et/ou quantitatifs.

Le système de notation doit être défini et significatif, cela peut être fait en utilisant ce qui suit, mais sans s'y limiter à :

Utiliser les données historiques / Tendances

Motifs.

Principes scientifiques basiques.

Qualitative vs Quantitative ?

Pour l'évaluation qualitatifs, le risque peut être exprimé tels que « élevé »,

« Moyen » ou « faible », qui devrait être défini avec le plus de détails possibles.

Pour l'évaluation Quantitative, la priorisation de Risques peut être définie comme suit :

#### Indice de priorité du risque [RPN]

**S\*P\*D** : Un seuil de niveau de risque (RPN) est établi sur la base de la cote de Sévérité multipliée par la cote de vraisemblance multipliée par le nombre de détectabilité

La priorité du risque est la multiplication de trois paramètres, en tenant compte de la défaillance potentielle [C] associée à l'effet potentiel et à sa détectabilité [D].

En utilisant trois niveaux pour l'identification quantitative des risques et, par conséquent, pour la classification, la priorité du risque peut aller de :

**Tableau III.5 : Classification de RPN.**

			5	4	3	2	1
<b>Classification de priorité du risque (P×S=C)</b>	<b>Niveau 3</b>	25	125	100	75	50	25
		20	100	80	60	40	20
		16	80	64	48	32	16
		15	75	60	45	30	15
	<b>Niveau 2</b>	12	60	48	36	24	12
		10	50	40	30	20	10
		9	45	36	27	18	9
		8	40	32	24	16	8
		6	30	24	18	12	6
		5	25	20	15	10	5
		4	20	16	12	8	4
		<b>Niveau 1</b>	3	15	12	9	6
	2		10	8	6	4	2
	1		5	4	3	2	1

La priorité de risque est utilisée pour sélectionner la migration de risque appropriée et pour concentrer l'effort de validation comme le montre le tableau suivant :

**Tableau III.6 : Classement de la RPN.**

RPN	Risk Level	S×P×D Evaluation
50-125	<b>Elevé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer l'efficacité des contrôles actuels, cette fonction ou ce composant est critique.</li> <li>• Évaluer le besoin de mesures supplémentaires, telles qu'une nouvelle conception (pour réduire la Sévérité) ou un nouveau contrôle de prévention pour réduire l'occurrence).</li> <li>• Une décision managériale est requise avant le début du travail.</li> </ul>
30-48	<b>Moyen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cette fonction ou ce composant est potentiellement critique et des mesures de validation doivent être prises</li> <li>• Une attention managériale est requise.</li> </ul>
<30	<b>Faible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cette fonction n'est pas critique, le risque est considéré comme acceptable et il n'est pas nécessaire d'envisager des mesures ou des actions.</li> <li>• Un examen et une surveillance fréquents des dangers sont nécessaires pour s'assurer que le niveau de risque attribué est exact et n'augmente pas avec le temps</li> </ul>

### III.6 Contrôle des risques :

Le contrôle des risques comprend la prise de décision pour réduire et / ou accepter les risques. Le but du contrôle des risques est de réduire le risque à un niveau acceptable. L'effort utilisé pour le contrôle des risques doit être proportionnelle à l'importance du risque. Les décideurs peuvent utiliser différents processus, y compris une analyse avantages-coûts, pour comprendre le niveau optimal de contrôle des risques. Le contrôle des risques peut se focaliser sur les questions suivantes :

Le risque est-il supérieur à un niveau acceptable ?

Que peut-on faire pour réduire ou éliminer les risques ?

Les nouveaux risques résultants par les risques identifiés sont-ils contrôlés ?

- **Réduction des risques :**

Se focaliser sur les processus d'atténuation ou d'évitement du risque de qualité lorsqu'il dépasse un niveau spécifié (acceptable)

La réduction des risques peut inclure des mesures prises pour atténuer la Sévérité et la probabilité du préjudice.

Les processus qui améliorent la détectabilité des dangers ou des défaillances et des risques liés à la qualité peuvent également être utilisés dans le cadre d'une stratégie de contrôle des risques.

- **Acceptation du risque :**

La stratégie de gestion des risques a été appliquée et le risque est réduit à un niveau spécifié (acceptable). Ce niveau acceptable dépendra de nombreux paramètres et devrait être déterminé au cas par cas.

### III.7 Installation d'oncologie

#### III.7.1 Etudes des Flux

Fonction/ processus	Défaillance possible	Conséquence	P	S	Classe du risque	D	RPN	Acceptations des risques	Actions correctives recommandées/ réduction de risque	P	S	Classe du risque	D	RPN	Acceptations des risques
								Oui/ Non							Oui/ Non
<b>III.7.1.1 Flux de matière</b>															
Réception des AC et MP (conteneurs d'HPAPI) contaminés du fournisseur/ fabricant vers l'installation	Contamination croisée entre les produits généraux et oncologiques pendant la réception	- Non- conformité aux BPF  - Problèmes réglementaires	2	3	6	2	12	Oui	- Une zone dédiée à l'élévation et à la réception du matériel est prévue pour les produits oncologiques.  - Vérification de l'intégrité des conteneurs dans la zone de réception avant qu'ils n'arrivent à l'entrepôt						

d'oncologie/ magasin	-Contamination croisée avec d'autres MP des HPAPI dans le magasin. - Contamination de la zone / du personnel	- Risque lié au produit - Risque pour le personnel  - Risque environnemental							- Exiger la disponibilité d'un kit de déversement aux endroits de réception des MP cytotoxiques. - Application de SOP validées en cas d'un déversement. - Formation du personnel et exigence de porter les EPI adéquats. -Exiger de bonnes conditions de transport aux fournisseurs.					
Réception de MP des cytotoxiques et des MP des produits généraux	-Confusion entre les produits oncologiques et les produits généraux pendant la réception	- Risque lié au produit - Risque pour le personnel - Risque environnemental - Risque lié au produit - Risque pour le personnel	2	3	6	2	12	Oui	-Chaque conteneur est étiqueté avec les étiquettes du fabricant ainsi que l'étiquette de réception du produit.  -Attribution d'un numéro de lot interne en plus du numéro de lot du fabricant déjà existant.  -Formation du personnel et exigence de porter les EPI adéquats.					

	-Contamination croisée entre les MP. -Contamination de la zone / du personnel	- Risque environnemental							-Transfert immédiat des MP cytotoxiques à la zone de stockage dédiée.					
Entrée MP / AC de la zone de stockage aux zones de production	- Confusion entre les MP oncologiques (Erreur/Oubli d'étiquetage)  Contamination croisée entre les produits d'oncologie.	- Fatigue de l'opérateur.  - Risque opérationnel.  - Risque lié au produit.  - Risque pour le personnel  - Risque environnemental  - Défaillance ergonomique.	2	3	6	2	12	Oui	-Le conteneur d'origine du fabricant est distribué à la production, le conteneur est identifié par l'étiquette du fabricant ainsi que par l'étiquette de réception du produit et l'étiquette de libération du CQ.  -le conteneur est désinfecté dans deux sas, le sas entre l'entrepôt et la zone de production, le sas entre la salle blanche de niveau D et la salle blanche de niveau C.					

									<ul style="list-style-type: none"> <li>- La distance entre les zones de stockage et les zones de production est stratégiquement maintenue au minimum.</li> <li>- Des zones dédiées au stockage des produits cytotoxiques (quarantaine, en cours de test, approuvés, etc.) sont prévues.</li> <li>- SOP de transfert et de stockage des matières</li> </ul>					
Flux de matières entre les salles de production.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contamination croisée.</li> <li>-Contamination du personnel et de l'environnement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Contamination croisée.</li> <li>- Contamination de la zone.</li> <li>-Contamination du personnel</li> <li>- Fatigue de l'opérateur.</li> </ul>	2	3	6	2	12	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un flux de processus uniforme est pris en compte lors de la conception de l'emplacement des salles.</li> <li>- La distance stratégique entre les salles de traitement est maintenue au minimum.</li> <li>- La largeur des couloirs est conçue en fonction des mouvements des équipements.</li> </ul>					

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque opérationnel.</li> <li>- Risque lié au produit.</li> </ul>							<ul style="list-style-type: none"> <li>- Des zones de stockage dédiées aux produits intermédiaires sont prévues dans la conception pour éviter la contamination croisée des produits.</li> <li>- Des mesures organisationnelles / SOPs doivent être conçues pour minimiser la contamination croisée des produits.</li> </ul>					
Flux des échantillons des produits HPAPI pour les CQ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque de contamination croisée de produits pendant le transfert des échantillons lors de CQ</li> <li>- Risque potentiel de contamination du personnel et</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque lié au produit</li> <li>- Risque pour le personnel</li> <li>- Risque environnemental</li> <li>- Fatigue de l'opérateur</li> </ul>	2	3	6	2	12	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un IPQC (In Process Quality Control) dédié est prévu pour les tests de routine en cours de fabrication dans les zones de production.</li> <li>- Les tests CQ de routine seront effectués dans le laboratoire de l'unité d'oncologie.</li> <li>- Des pass boxes sont stratégiquement prévus dans les salles IPQC pour le transfert des matières vers le laboratoire de contrôle.</li> </ul>					

	<p>de l'environnement dû au transfert mécanique des conteneurs d'échantillons de CQ depuis les zones de production principales, les salles d'échantillonnage des entrepôts, etc. jusqu'au LCQ pour les contrôles de la qualité.</p>	<p>- Défaillance ergonomique</p>							<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les échantillons CQ doivent être transférés dans des récipients fermés</li> <li>- Les conteneurs d'échantillons CQ doivent être décontaminés avant leur évacuation de l'unité d'oncologie.</li> <li>- Des mesures organisationnelles / SOPs doivent être conçues pour le transfert de matière vers le CQ.</li> <li>- Formation du personnel</li> </ul>							
--	---	----------------------------------	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

Flux des produits finis entre les zones de production et les zones de stockage	- contamination croisée	- fatigue de l'opérateur - Risque opérationnel - Risque lié au produit	2	3	6	2	12	Oui	- Un magasin dédié est prévu pour le stockage des produits de quarantaine. - Des mesures organisationnelles / SOPs doivent être conçues pour minimiser la contamination croisée de produits.						
Flux de déchets cytotoxiques	- Manipulation inadéquate des déchets cytotoxiques de procédé / domestiques - Déchets cytotoxiques jetés sur le site	- Dangereux pour le personnel et l'environnement	2	3	6	2	12	Oui	- Des procédures opérationnelles pour la manipulation, le mouvement, le stockage, le traitement et l'élimination des déchets cytotoxiques de processus/ domestiques doivent être établies. - Des voies stratégiques du flux des déchets sont prévues dans les zones de production - L'élimination des déchets de l'installation de fabrication doit être conforme aux exigences du conseil de contrôle de la pollution environnementale.						

Flux des déchets cytotoxiques liquides du LCQ (unités microbiologique et physicochimique)	Manipulation inadéquate des déchets cytotoxiques liquides	- Dangereux pour le personnel et l'environnement	2	3	6	2	12	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les eaux usées cytotoxiques générées par les activités de nettoyage seront envoyées dans un réservoir de décontamination.</li> <li>- Après décontamination, l'effluent sera envoyé à la station de traitement des effluents par un réseau de tuyauterie fermé.</li> <li>- L'élimination des déchets cytotoxiques liquides de l'installation de fabrication doit être conforme aux exigences du conseil de contrôle de la pollution environnementale.</li> </ul>							
---	---	--	---	---	---	---	----	-----	--	--	--	--	--	--	--	--

### III.7.1.2 Flux de personnel

<p>Entrée et sortie du personnel dans le bloc d'oncologie</p>	<p>- Accès non autorisé (entrée / sortie) dans l'unité d'oncologie (accès des femmes aux salles de production) - Accès de personnel non formé</p>	<p>- Problèmes de sécurité - Risque opérationnel -Risque pour le personnel. - Risque lié au produit</p>	2	2	4	2	8	Oui	<p>- Le système de contrôle d'accès est pris en compte dans la conception. - Des mesures organisationnelles doivent être prises pour éviter les entrées et sorties non autorisées. - Interdiction de l'accès des femmes aux salles de production. -Formation du personnel et exigence de porter les EPI adéquats.</p>						
<p>- Déplacement du personnel entre les différentes salles de production</p>	<p>- Non-respect de la procédure d'habillement. - Interaction du personnel d'oncologie et de production générale</p>	<p>- Risque de contamination du personnel et l'environnement - Risque de contaminer le produit</p>	2	3	6	2	12	Oui	<p>- Les procédures normalisées de changement de vêtements et d'habillement doivent être élaborées. - Afin d'éviter l'interaction du personnel de l'unité oncologie et de l'unité de production générale, des vestiaires primaires séparés sont envisagés dans la conception.</p>						

	<p>- Contamination du personnel</p>								<p>- Des vestiaires en cascade sont prévus pour l'entrée et la sortie du personnel de l'extérieur vers les salles de production.</p> <p>- Formation du personnel et exigence de porter les EPI adéquats.</p>						
--	-------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fonction/ processus	Défaillance possible	Conséquence	P	S	Classe du risque	D	RPN	Acceptations des risques	Actions correctives recommandées/ réduction de risque	P	S	Classe du risque	D	RPN	Acceptations des risques
								Oui/ Non							Oui/ Non

### III.7.1.3 Salles de fabrication

Dimensions des salles de fabrication.	-Allocation de surface insuffisante pour l'équipement nécessaire à la réalisation des processus dans la salle.	Conduit à des difficultés dans le mouvement du personnel : Opération et maintenance.	1	2	2	2	4	Oui	-Toutes les zones sont conçues en tenant compte du nombre / taille des équipements tels que déterminés en fonction des capacités de production et du temps de cycle de production.  -Espace libre suffisant pour le personnel / le matériel, le mouvement est assuré.						
---	---	---	---	---	---	---	---	-----	--	--	--	--	--	--	--

Sas	-Pas de sas dans les zones critiques de l'installation.	-Pas de sas dans les zones critiques de moins critique à une zone critique entraîne une contamination et affecte à son tour l'intégrité de la zone de production.	1	2	2	2	4	Oui	-Des sas sont prévus entre les zones de deux classifications différentes de salle blanche, entrée/ sortie de matériel, vestiaires, etc.  -Des sas sont prévus dans les salles de production de manière stratégique afin de minimiser la contamination croisée						
Couloirs	Couloirs étroits.	Entraîne des difficultés dans la circulation du personnel et du matériel.	1	2	2	2	4	Oui	-Des couloirs spacieux sont prévus pour permettre la libre circulation du personnel et du matériel.						

## **CHAPITRE IV :**

*IMPLEMENTATION DU SYSTEME DE MAITRISE DES RISQUES ET  
STRATEGIE DU CONFINEMENT EN ONCOLOGIE*

#### IV.1 Process forme sèche en oncologie (processus, défaillance, conséquence, recommandation)

Fonction : défaillance possible	Conséquence	P	S	Classe du risque	D	RPN	Acceptations des risques	Actions correctives recommandées/ réduction de risque	P	S	Classe du risque	D	RPN	Acceptations des risques
							Oui/ Non							Oui/ Non
<b>IV.1.1 Distribution</b>														
Pesée de la matière première hautement active : -Contamination croisée avec les différentes matières utilisées dans la formulation. - Exposition de l'opérateur. -Contamination des locaux.	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination du produit.	3	3	9	2	18	Oui	- Une seule matière uniquement est pesée à la fois. - Le pesage est effectué dans une salle blanche de classe C à l'intérieur d'une enceinte de sécurité ou d'un isolateur. - Les enceintes de sécurité sont équipées d'un système de circulation d'air unidirectionnel à						

								travers des filtres HEPA et sont conçues pour protéger le produit et les opérateurs. -Après avoir pesé la matière, les petits conteneurs sont décontaminés à l'aide d'une solution d'hypochlorite de sodium et placés à l'intérieur de nouveaux conteneurs en plastique et renvoyés à l'entrepôt.						
Distribution des produits hautement actifs : -Émission de poussières. -Exposition de l'opérateur. -Contamination croisée. -Contamination des locaux	- Risque pour l'environnement / l'opérateur. - Contamination du produit	4	5	20	2	40	Non	-Isolateur de distribution étanche à haute contenance pour la distribution d'PHA. - Système d'arrimage de bacs/conteneurs pour la distribution de matériaux. - Transfert de matériel fermé grâce à une vanne papillon fendue.	2	3	6	2	12	Oui

								- Filtres HEPA avec caractéristiques de type bag in-bag-out pour l'air évacuée - Utilisation des EPI						
Contrôle de la contamination croisée	-La contamination croisée peut entraîner la présence de substances actives dans des produits où elles ne sont pas désirées, ou la présence de contaminants dans des produits sensibles.	4	5	20	2	40	Non	- Mettre en place des procédures strictes de nettoyage et de désinfection des équipements entre les lots de production. - Utiliser des zones de production séparées pour les produits sensibles. - Effectuer des contrôles réguliers de la qualité de l'air et de l'environnement de travail. - Chambre a pression négative par rapport au couloir propre. - SOP de nettoyage du sol, des murs et du plafond de la salle.	2	3	6	2	12	Oui

	- Risque pour l'environnement / l'opérateur.													
Erreur dans l'étiquetage des produits	L'erreur dans l'étiquetage peut conduire à l'administration incorrecte du médicament, mettant ainsi en danger la sécurité des patients	2	3	6	2	12	Oui	-Mettre en place un système de vérification multiple des étiquettes avant leur application sur les produits. - Former le personnel sur les bonnes pratiques d'étiquetage et les conséquences des erreurs.						
Stockage inapproprié des produits finis	Le stockage inapproprié peut altérer la stabilité et l'efficacité des médicaments,	2	3	6	2	12	Oui	- Mettre en place des conditions de stockage contrôlées, telles que la température et l'humidité adéquates. - Effectuer des contrôles réguliers de l'environnement de stockage et						

	compromettant ainsi leur qualité.							des inspections visuelles des produits pour détecter toute anomalie.						
Nettoyage : -Emission de poussières. -Contamination croisée. - Non-respect de la procédure de nettoyage (rétention de HPAPI et/ou des détergents).	-Risque pour l'environnement /l'opérateur. -Contamination croisée des produits. -Risque pour le patient.							- processus WIP fermé a l'intérieur de l'isolateur, suivi de procédures de nettoyage secondaires. - les eaux de lavage sont collectées dans un bac de récupération pour traitement ultérieur et élimination. - Le nettoyage des ustensiles sera effectué dans la salle de nettoyage.						

Fonction : défaillance possible	Conséquence	P	S	Classe de risque	D	RPN	Acceptations des risques	Actions correctives recommandées / réduction de risque	P	S	Classe de risque	D	RPN	Acceptations des risques
							Oui/ Non							Oui/ Non
<b>IV.1.2 Mélange</b>														
Transfert décharge de matière : - Emission de poussières. - Déversement de produits. - Augmentation de la charge particulaire. - Contamination de l'opérateur	- Risque pour l'environnement / l'opérateur.  - Risque lié au produit	3	3	9	2	18	Oui	- Utilisation d'un mélangeur de bacs à cage pour éviter les chargements et déchargements dans les bacs.						

<p>Processus de mélange :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Déversement de produit pendant le processus.</li> <li>-Contamination croisée avec d'autres produits HPAPI</li> <li>-Contamination de l'opérateur</li> <li>-Contamination de la salle.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque pour l'environnement / l'opérateur.</li> <li>-Risque lié au produit</li> </ul>	4	5	20	2	40	Non	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Système de mélange de bacs à cage fermée.</li> <li>- Un seul produit par lot peut être mélangé dans la salle de mélange.</li> <li>- utilisation d'équipement de protection du personnel</li> <li>- douche de brouillard en cas d'urgence</li> </ul>	2	5	10	2	20	Oui
<p>Échantillonnage des produits :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exposition de l'opérateur.</li> <li>- Contamination de la salle.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque pour l'environnement / l'opérateur.</li> </ul>	4	5	20	2	40	Non	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Système d'échantillonnage hautement confiné.</li> <li>- SOP d'échantillonnage</li> <li>-Formation de personnel.</li> </ul>	2	5	10	2	20	Oui
<p>Nettoyage :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contamination croisée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque pour l'environnement / l'opérateur.</li> </ul>	3	3	9	2	18	Oui	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La validation du nettoyage est effectuées pour le pire cas, toutes les parties en contact avec le produit sont</li> </ul>						

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contamination du personnel</li> <li>- Mauvais nettoyage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque pour le patient.</li> </ul>							<p>échantillonnées et testées à l'aide d'une méthode de nettoyage validée.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'isolateur est nettoyé, l'eau de rinçage de l'isolateur est évacuée par le conteneur de mélange.</li> <li>-A la fin de chaque cycle de CIP, un échantillon de rinçage est prélevé et la conductivité et le COT (carbone organique total) sont testés.</li> <li>-Les déchets du processus de mélange sont collectés dans des conteneurs auto-scellés dédiés aux produits cytotoxiques</li> </ul>						
---	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fonction : défaillance possible	Conséquence	P	S	Classe du risque	D	RPN	Acceptations des risques	Actions correctives recommandées / Reduction du risque	P	S	Classe du risque	D	RPN	Acceptations des risques
							Oui/ Non							Oui/ Non
<b>IV.1.3 Compression</b>														
Chargement du mélange dans la comprimeuse :  - Émission de poussières.  -Contamination des locaux.  - Rupture de systèmes de confinement.	- Contamination croisée	4	5	20	2	40	Non	-Station d'accueil pour l'alimentation en poudre avec des Conteneurs IBCs.  - Transfert de matière fermé du bac à la presse à comprimés par vanne papillon fendue.	2	3	6	2	12	Oui
Processus de compression :  - Émission de poussières.  -Contamination des locaux.	- Contamination croisée  - Risque pour l'environnement / l'opérateur.	4	5	20	2	40	Non	-Système de compression des comprimés hautement confiné et étanche à la poussière	2	2	4	2	8	Oui

								- Pression négative à l'intérieur du Compartiment de la compression par rapport à la pièce						
Système d'extraction des poussières : - Émission de poussières. -Contamination des locaux.	- Contamination croisée - Risque pour l'environnement / l'opérateur.	3	5	15	2	30	Non	- Système de dépoussiérage dédié à la salle des presses à comprimés. -Système d'évacuation d'air équipé de boîtiers de filtres à changement sécurisé ou de filtres à poches.	2	2	4	2	8	Oui
Nettoyage des machines : -Contamination par voie aérienne. -Contamination du personnel -Mauvais nettoyage (rétention des HPAPI et/ou des détergents).	- Contamination croisée	3	3	9	2	18	Oui	- Processus WIP fermé. - SOP de nettoyage / Validation du processus.						

Fonction : défaillance possible	Conséquence	P	S	Classe du risque	D	RPN	Acceptations des risques	Actions corrective recommandées / Reduction du risque	P	S	Classe du risque	D	RPN	Acceptations des risques
							Oui/ Non							Oui/ Non
<b>IV.1.4 Enrobage</b>														
Procédés d'enrobage : -Emission de poussière. -Déversement de produit. - contamination de la salle	- Risque pour l'environnement / l'opérateur.	4	5	20	2	40	Non	- Station d'accueil confinée pour l'alimentation des comprimés non enrobés avec des conteneurs IBC.  - transfert de matière fermé du bac à la coucheuse par vanne papillon fendue	2	3	6	2	12	Oui
Système de filtration de l'unité de traitement de l'air :	- Contamination croisée : Risque de contamination des comprimés par des substances hautement	2	2	4	2	8	Oui	- Système d'admission d'air équipé d'une filtration HEPA. -Système d'alarme. -Entretien périodique						

- Défaillance du filtre (Intégrité des filtres/ colmatage des filtres).	actives, pouvant entraîner des effets indésirables graves chez les patients													
--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fonction : Défaillance possible	Conséquence	P	S	Classe du risque	D	RPN	Acceptations des risques	Actions correctives recommandées / Reduction du risque	P	S	Classe du risque	D	RPN	Acceptations des risques
							Oui/ Non							Oui/ Non

**IV.1.5 Conditionnement primaire**

Chargement de la machine a blister :  -Emission de poussières. - Contamination de la salle	-Contamination croisée  -Risque pour l'environnement / l'opérateur.	3	5	15	2	30	Non	-Station d'accueil intégrée pour l'alimentation en comprimés / capsules avec des conteneurs IBCs.	2	3	6	2	12	Oui
---	---	---	---	----	---	----	-----	---	---	---	---	---	----	-----

								-Transfert fermé du matériau du bac à la machine d'emballage sous blister par une vanne papillon fendue.						
Processus d'emballage : -Emission de poussières, comprimés cassés -Contamination de la salle	-Exposition des travailleurs à des risques de santé. -Contamination du produit et altération de sa qualité.	3	5	15	2	30	Non	-Pression négative à l'intérieur de la machine par rapport à la salle de production -Douche brumeuse en cas d'urgence	2	4	8	2	16	Oui
Nettoyage des machines : - Contamination croisée	- Contamination croisée	2	3	6	2	12	Oui	- Nettoyage humide fermé permettant de fixer la poudre en suspension dans l'air et la laver  - Le nettoyage de la ligne de conditionnement est effectué puis vérifié par l'assurance qualité.						

Contamination croisée entre les lots de production	-Altération de la pureté du produit. -Risque de toxicité accrue pour les patients	2	5	10	2	20	Oui	-Un seul produit/lot peut être traité sur la même ligne de conditionnement  -Utilisation de systèmes de confinement et de techniques de manipulation hermétiques pour minimiser le risque de contamination croisée.							
--	--	---	---	----	---	----	-----	---	--	--	--	--	--	--	--

Fonctions : Défaillance possible	Conséquence	P	S	Classe du risque	D	RPN	Acceptations des risques	Actions correctives recommandées / Reduction du risque	P	S	Classe du risque	D	RPN	Acceptations des risques
							Oui/ Non							Oui / Non
<b>IV.1.6 Conditionnement secondaire</b>														
Processus de cartonnage	-Risque d'exposition de l'opérateur et de l'environnement dans le Processus de cartonnage.	2	5	10	3	30	Non	-L'utilisation d'une encartonneuse automatique est recommandée pour éliminer le risque d'exposition de l'opérateur et de l'environnement à la rupture des flacons. - Utilisation d'équipement de protection du personnel	2	3	6	3	18	Oui

Fonction : Défaillance possible	Conséquence	P	S	Classe du risque	D	RPN	Acceptations des risques	Actions correctives recommandées / Reduction du risque	P	S	Classe du risque	D	RPN	Acceptations des risques
							Oui/Non							Oui/Non
<b>IV.1.7 Nettoyage des équipements</b>														
-salle contaminée : Contamination d'autres zones de production, par exemple le couloir.	- contamination croisée des produits. - risque pour la santé des travailleurs et de l'environnement. -pertes financières pour l'établissement et potentiellement des	2	2	4	2	8	Oui	-Les déversements dans toutes les zones de l'établissement, salle de production, de conditionnement de CQ, sont contrôlés par une Procédure de décontamination clairement définie.						

	impacts négatifs sur la santé des patients.													
Lavage des équipements : -Mauvais nettoyage (rétention des HPAPI et/ou des détergents) -Contamination du personnel.	- Résidus de produits actifs restants sur les équipements. -Risque de contamination croisée entre les lots de production. -Risque d'exposition du personnel aux substances potentiellement dangereuses	2	2	4	2	8	Oui	- Machine automatique de lavage des bacs à haute contenance. - Une zone de lavage dédiée est envisagée pour les petites pièces d'équipement auxiliaire. - Un séchoir à tambour dédié est envisagé. - La validation du nettoyage doit être établie.						

## IV.2 Stratégie de contrôle du confinement et équipement de protection individuelle suggérés en fonction de la bande d'exposition professionnelle

### ➤ Distribution :

Bandes d'exposition professionnels	OEB 1	OEB 2	OEB 3	OEB 4	OEB 5
Stratégie de confinement	Dans ce niveau de risque minimal, les précautions standard peuvent être suffisantes. Cela implique généralement de maintenir un environnement de travail propre et organisé, avec des pratiques de manipulation sûres.	Renforcer les mesures de contrôle de l'environnement de travail, notamment en mettant en place des zones de travail dédiées et en limitant l'accès aux seules personnes formées et autorisées.	Mettre en œuvre des procédures de confinement plus strictes, telles que l'utilisation de hottes de ventilation ou de systèmes de confinement pour limiter la dispersion des particules potentiellement dangereuses.	Utilisation de systèmes de confinement avancés, tels que des isolateurs ou des cabines de sécurité biologique, pour minimiser les risques d'exposition lors de la manipulation des produits hautement actifs.	Adoption de mesures de confinement extrêmes, comme l'automatisation des processus de manipulation ou la manipulation à distance à l'aide de robots ou de systèmes de manipulation télécommandés.
EPI	Les EPI de base peuvent inclure des gants jetables, des blouses ou des tabliers à usage unique	En plus des EPI de niveau 1, des masques faciaux ou des respirateurs peuvent être recommandés,	En plus des EPI précédents, des combinaisons de protection chimique jetables ou réutilisables	En plus des EPI précédents, des respirateurs à filtre spécialisé ou	Outre les EPI mentionnés précédemment, des vêtements de protection chimique complets, des

	et des lunettes de sécurité.	surtout lors de la manipulation de produits potentiellement irritants ou allergènes.	peuvent être nécessaires, ainsi que des gants résistants aux produits chimiques et des chaussures de sécurité.	des appareils de protection respiratoire à ventilation assistée peuvent être nécessaires pour protéger contre les particules fines ou les aérosols.	systèmes de ventilation personnelle et des équipements de détection de gaz peuvent être nécessaires pour assurer une protection maximale dans les environnements de travail à haut risque.
--	------------------------------	--	--	---	--

➤ **Mélange :**

Bandes d'exposition professionnels	OEB 1	OEB 2	OEB 3	OEB 4	OEB 5
Stratégie de confinement	Risque faible à très faible, Les opérations de mélange peuvent être effectuées dans des enceintes de laboratoire standard, telles que	Risque faible à modéré, Utilisation de hottes de ventilation spécifiques à l'aspiration des fumées et des vapeurs, avec des filtres adaptés pour retenir les	Risque modéré à élevé, Utilisation de cabines de sécurité biologique de classe II ou de systèmes d'aspiration plus avancés pour réduire	Risque élevé à très élevé, Utilisation de cabines de sécurité biologique de classe III ou d'enceintes de confinement total pour minimiser les	Risque extrême Automatisation maximale du processus de mélange pour réduire au minimum l'exposition humaine.

	des hottes à flux laminaire.	particules potentiellement dangereuses.	les risques d'exposition.	risques d'exposition.	
EPI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blouse de laboratoire</li> <li>• Gants jetables en nitrile ou en latex</li> <li>• Lunettes de sécurité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masque respiratoire N95 ou FFP2</li> <li>• Blouse de laboratoire résistante aux produits chimiques</li> <li>• Gants résistants aux produits chimiques</li> <li>• Lunettes de sécurité avec protection latérale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combinaison de protection chimique avec capuche</li> <li>• Masque respiratoire à cartouche chimique</li> <li>• Gants en nitrile épais</li> <li>• Bottes de sécurité résistants aux produits chimiques</li> <li>• Lunettes de sécurité avec protection latérale et écrans faciaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combinaison de protection intégrale avec système de ventilation autonome</li> <li>• Masque respiratoire à cartouche chimique ou respirateur à adduction d'air</li> <li>• Gants en nitrile épais avec manchettes longues</li> <li>• Bottes de sécurité résistants aux produits chimiques</li> <li>• Lunettes de sécurité avec protection latérale et écrans faciaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combinaison de protection intégrale avec système de ventilation autonome</li> <li>• Respirateur à adduction d'air ou équipement de respiration autonome</li> <li>• Gants en nitrile épais avec manchettes longues</li> <li>• Bottes de sécurité résistants aux produits chimiques</li> <li>• Lunettes de sécurité avec protection latérale et écrans faciaux, en option une cagoule de protection.</li> </ul>

➤ **Compression des comprimés :**

Bandes d'exposition professionnels	OEB 1	OEB 2	OEB 3	OEB 4	OEB 5
Stratégie de confinement	Les opérations de compression peuvent être réalisées dans des zones de production standard équipées de systèmes de ventilation adéquats pour assurer une bonne circulation de l'air. Des contrôles environnementaux réguliers peuvent être effectués pour surveiller la concentration des contaminants.	Utilisation de zones de production dédiées avec des systèmes de ventilation contrôlés, tels que des hottes ou des isolateurs, pour limiter la dispersion des particules et des contaminants.	Utilisation d'isolateurs ou de zones de production isolées avec des systèmes de ventilation spécifiques, associés à des contrôles rigoureux de la pression différentielle pour maintenir l'intégrité de l'environnement de travail	Utilisation d'isolateurs hermétiques ou de chambres à pression négative pour garantir un confinement maximal des produits hautement actifs.	Les opérations de compression peuvent être effectuées dans des installations entièrement automatisées et hermétiquement fermées, minimisant ainsi toute interaction directe avec les produits hautement actifs.

EPI	Pour cette bande d'exposition, le port de gants jetables et de blouses de protection légères peut être suffisant pour prévenir le contact avec les produits potentiellement actifs.	En plus des gants et des blouses, le port de masques respiratoires faciaux jetables (FFP2 ou équivalent) peut être recommandé pour fournir une protection supplémentaire contre l'inhalation de particules potentiellement dangereuses.	En plus des EPI mentionnés précédemment, des lunettes de protection ou des visières faciales peuvent être nécessaires pour protéger les yeux contre les éclaboussures ou les projections de produits.	Outre les EPI déjà mentionnés, des combinaisons de protection intégrales avec des respirateurs à ventilation assistée (PAPR) peuvent être nécessaires pour fournir une protection complète contre les risques d'exposition.	Dans ce cas, les opérateurs peuvent nécessiter des EPI spécialisés, tels que des combinaisons de protection intégrales avec des systèmes de décontamination intégrés, ainsi que des équipements de surveillance en temps réel pour garantir leur sécurité.
-----	---	---	---	---	--

➤ **Enrobage :**

Bandes d'exposition professionnels	OEB 1	OEB 2	OEB 3	OEB 4	OEB 5
Stratégie de confinement	Utilisation de flux laminaire pour réduire la dispersion de particules.	Utilisation de hotte à flux laminaire pour maintenir l'isolement du processus.	Utilisation de hotte à flux laminaire avec système de filtration pour éviter la dispersion de particules.	Utilisation de hotte à flux laminaire avec filtration de l'air de sortie et contrôle strict des accès.	Utilisation de hotte à flux laminaire avec confinement total et système de filtration avancé de l'air de sortie.
EPI	Blouse de laboratoire, gants jetables, lunettes de protection.	Blouse de laboratoire, gants résistants aux produits chimiques, lunettes de protection, masque facial respiratoire approprié.	Combinaison de protection chimique, gants en nitrile épais, lunettes de protection, masque facial respiratoire avec filtre approprié, bottes de sécurité.	Combinaison de protection chimique avec système de ventilation intégré, gants en néoprène ou en butyle, lunettes de protection, masque facial respiratoire à ventilation assistée, bottes de sécurité.	Combinaison de protection chimique encapsulée avec système de ventilation assistée, gants en butyle ou en Viton, visière faciale intégrée à la combinaison, masque facial respiratoire à ventilation assistée avec filtres haute efficacité, bottes de sécurité.

Une formation adéquate sur l'utilisation des EPI et des procédures de sécurité est essentielle pour assurer une protection efficace du personnel.

➤ **Conditionnement primaire :**

Bandes d'exposition professionnels	OEB 1	OEB 2	OEB 3	OEB 4	OEB 5
Stratégie de confinement	Les activités de conditionnement primaire sont effectuées dans des zones spécifiquement désignées et contrôlées pour minimiser la dispersion de substances potentiellement dangereuses.	Utilisation de cabines ou de hottes de confinement pour limiter la dispersion des particules potentiellement dangereuses.	Utilisation de cabines de confinement avec flux d'air dirigé et filtration pour empêcher la dispersion des particules.	Utilisation de salles de confinement spécialement conçues avec des systèmes de ventilation sophistiqués et des filtres HEPA pour maintenir des niveaux de contamination extrêmement bas.	Automatisation maximale du processus de conditionnement primaire avec des systèmes fermés et hermétiquement scellés pour éliminer tout contact direct avec les produits.
EPI	Gants jetables en nitrile, blouse de protection à manches longues, masque facial pour éviter l'inhalation de poussières.	En plus des équipements mentionnés pour le niveau 1, port de lunettes de sécurité pour	Outre les équipements recommandés pour les niveaux précédents, port d'un respirateur approprié (par	Outre les équipements mentionnés précédemment, utilisation de combinaisons de protection intégrales avec capuche et surchaussures	En plus des EPI recommandés pour les niveaux précédents, des équipements de respiration autonome peuvent être nécessaires pour les

		protéger les yeux contre les éclaboussures potentielles.	exemple, un masque filtrant de type N95) pour protéger contre l'inhalation de particules fines.	pour une protection maximale contre toute exposition cutanée.	environnements à très haut risque où l'exposition aux substances dangereuses est inévitable.
--	--	--	---	---	--

➤ **Conditionnement secondaire :**

Bandes d'exposition professionnels	OEB 1	OEB 2	OEB 3	OEB 4	OEB 5
Stratégie de confinement	Assurer une ventilation adéquate des zones de conditionnement pour diluer les éventuelles émissions de produits chimiques.	Utiliser des hottes à flux laminaire pour confiner les particules Potentiellement dangereuses lors du conditionnement	Mettre en place des enceintes à confinement pour limiter la dispersion des aérosols et des particules.	Utiliser des isolateurs de confinement pour manipuler les produits hautement actifs dans un environnement totalement hermétique.	Automatiser autant que possible le processus de conditionnement pour réduire au minimum l'exposition humaine directe.
EPI	Gants en nitrile, blouse à manches longues, lunettes de sécurité.	Masque respiratoire N95, combinaison de protection, surchaussures.	Masque respiratoire à filtre à particules P100, combinaison de protection	Combinaison de protection étanche, masque respiratoire à ventilation assistée, gants	Système de combinaison de protection intégré avec alimentation en air autonome, bottes de

			avec cagoule intégrée, bottes de sécurité.	en caoutchouc nitrile épais.	sécurité résistantes aux produits chimiques, casque de protection.
--	--	--	--	------------------------------	--

➤ **Nettoyage des équipements :**

Bandes d'exposition professionnels	OEB 1	OEB 2	OEB 3	OEB 4	OEB 5
Stratégie de confinement	Utilisation de zones de travail spécifiques avec une ventilation adéquate pour limiter la dispersion des contaminants.	Utilisation de hottes de ventilation ou d'enceintes de confinement pour contenir les émissions de contaminants.	Utilisation de salles ou de zones dédiées équipées de systèmes de ventilation spécialisés, comme des flux laminaires ou des enceintes à confinement primaire.	Utilisation de salles ou de zones entièrement isolées avec un contrôle strict de l'accès et une ventilation contrôlée par pression négative.	Utilisation de systèmes d'enceintes à confinement primaire de haute technologie, tels que les isolateurs ou les boîtes à gants sous atmosphère contrôlée.
EPI	Gants jetables en nitrile, blouse à manches longues, lunettes de sécurité et	Gants résistants aux produits chimiques, blouse de protection chimique,	Combinaison de protection chimique intégrale avec capuche, double gants, protection	Combinaison de protection chimique hautement résistante, bottes de sécurité avec	Combinaison de protection intégrale encapsulée, système respiratoire à pression

	masque chirurgical.	lunettes de sécurité avec protection latérale et masque respiratoire N95.	faciale intégrale (visière) et masque respiratoire à cartouche spécifique pour les produits chimiques dangereux.	embout en acier, équipement de protection respiratoire autonome (respirateur à adduction d'air).	positive avec alimentation en air autonome, système de communication intégré dans l'équipement de protection.
--	------------------------	---	---	--	--

## CONCLUSION GENERALE

La production pharmaceutique implique toutes les étapes de transformation des matières premières en produits finis. Elle doit respecter des normes de qualité nationales et internationales strictes pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments fabriqués.

Dans l'industrie pharmaceutique, la qualité est une exigence des référentiels normatifs et réglementaires. Ainsi, un système qualité pharmaceutique doit garantir la conformité sur le site de production. Cela inclut la conception et l'entretien des locaux, la formation et l'habilitation du personnel, le contrôle des matières premières, la qualification des équipements, ainsi que la validation des procédés de fabrication et des méthodes d'analyse.

La fabrication des médicaments dans les industries pharmaceutiques est exposée à divers risques, nécessitant la mise en place d'un système de gestion des risques solide pour assurer la conformité des produits tout au long de leur cycle de vie, de la production à la commercialisation.

Il est essentiel de prendre des précautions particulières lors de la fabrication des médicaments, en particulier des produits hautement actifs, en raison de leur potentiel dangereux. Le personnel doit être formé de manière adéquate pour manipuler ces produits en toute sécurité.

Dans le cadre de cette étude, nous avons pu démontrer la méthodologie utilisée pour analyser les risques liés au processus de fabrication des médicaments hautement actifs dans l'industrie HIKMA PHARMACEUTIQUE, qui a opté pour la méthode AMDEC. Cette approche nous a permis tout d'abord d'identifier les modes de défaillances du processus étudié en réalisant une analyse fonctionnelle, en déterminant les causes à l'origine de ces défaillances et en évaluant les conséquences sur la qualité du produit, la sécurité des patients et la réputation de l'entreprise.

En utilisant des grilles d'évaluation de la sévérité, de la fréquence et de la détectabilité, nous avons pu estimer la criticité de chaque mode de défaillance.

Cette évaluation nous a permis de classer les risques et de prioriser les actions correctives ou préventives à mettre en place.

Une fois ces actions mises en œuvre, il est nécessaire de réévaluer la criticité afin de mesurer l'efficacité des interventions. La communication des données et des résultats à chaque étape de l'étude entre les membres de l'équipe multidisciplinaire chargée de ce travail garantit la traçabilité et favorise la prise de décisions rapides.

Il est important de souligner que notre étude expérimentale a couvert l'ensemble de l'unité d'oncologie, incluant la conception des installations, les zones de stockage et les conditions d'entreposage, ainsi que le processus de production avec toutes ses étapes.

En conclusion, ce mémoire a mis en lumière l'importance cruciale de la maîtrise des risques et du confinement dans la production de médicaments cytotoxiques en oncologie. Ce domaine est en constante évolution et offre de nombreuses opportunités pour de futures innovations, visant à améliorer encore la sécurité et l'efficacité des processus de production. La poursuite de recherches et de développements dans ce secteur promet des avancées significatives qui bénéficieront tant aux professionnels de santé qu'aux patients.

## Références Bibliographiques

[1] OMS, Organisation Mondiale de la Santé (2009) : Système de Gestion de la qualité au Laboratoire - Manuel. Sur :

[https://www.who.int/ihr/training/laboratory\\_quality/handbook\\_fr.pdf](https://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/handbook_fr.pdf)

[2] Le Hir, Alain. CHAUMEIL, Jean-Claude, BROSSARD, D. JANOT, MASSON.

ISSY-LES MOULINEAUX : Abrèges de pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9e éd. pp. (1-6 ; 10 ; 36 ; 82 ; 107-108 ; 227-262), Pharmacopée européenne 10e éd, 7 janvier 2009.

[3] Organisation Mondiale de la Santé, OMS. (2014) : Bonnes pratiques de fabrication des produits-pharmaceutique-grands-principes. Sur :

[https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/FRTRS986annex2.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/FRTRS986annex2.pdf)

[4] HIBBERT D, Brynn. (2007), Quality assurance for the analytical chemistry laboratory, NEW YORK, Oxford University Press, p.321, [e-book], disponible à l'adresse URL:

<https://books.google.dz/books?id=acjedCkWUEC&pgPR4&IpgPR4&dq=HIBBERT+D.Brynn,+2007.‡Quality+assurance+for+the+analytical+chemistry+laboratory.+NEW+YORK.+Oxford+University+Press&source=bl&ots=EUgykEmagu&sigACU3U0Vi365sZiXfKTviBcTAGMd1pM8Vg&hIfr&sa=X&ved=2ahUKewiJ4vvW3bTqAhUKIBoKHVGC7106AEwAXoECAoQAQ#v>.

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

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

[7] Conseil International d'Harmonisation des exigences technique pour

L'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH). Sur : <https://www.ich.org>

[8] Bonnes Pratiques de Fabrication, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Bulletin officiel N° 2011/8 bis fascicule spécial, Paris

- [9]. À propos de l'ISO : Organisation Internationale de Normalisation. Sur : <https://www.iso.org/fr/about-us.html>
- [10] Agence Nationale des Déchets, Gestion des déchets d'activités de soins - Guide National, République Algérienne Démocratique et Populaire, Edition 2019.
- [11] Journal du net (JDN), Brainstorming : définition, méthode, techniques, disponible à l'adresse URL : <https://www.journaldunet.fr/management/guide-du-management/1145930-brainstorming-definition-methode-exemple>.
- [12] MARCHESSEAU Anne Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. « Mise en place d'une évaluation des fournisseurs au sein d'un site exploitant ». Soutenue le 15 avril 2016 à Bordeaux.
- [13] National Agency for Innovation and Research LUXINNOVATION, DIAGRAMME D'ISHIKAWA = DIAGRAMME CAUSE-EFFET, Luxembourg.
- [14] ARDOUIN, A Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. « Les outils qualité : moteurs de l'amélioration continue au sein de l'assurance qualité ». Soutenue en 2008.
- [15] EPA United states Environmental Protection Agency, Learn the Basics of Hazardous Waste, disponible à l'adresse URL : <https://www.epa.gov/hw/learn-basics-hazardous-waste#cradle>
- [16] BARTHÉLEMY Bernard et COURRÈGES Philippe, GESTION DES RISQUES Méthode d'optimisation globale, « deuxième édition augmenté », Paris, Editions d'Organisation 1. Publiée en mars 2004.
- [17] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, PARTIE III DOCUMENTS relatifs aux bonnes pratiques de fabrication, Gestion du risque qualité (ICH Q9), République française, 6 mai 2019.
- [18] RIDOUX Michel (Consultant APPAVE) AMDEC-Moyen, Division Qualité - Organisation - Maintenance.
- [19] Highly Potent Product Manufacturing at Alkermes Contract Pharma Services,

Ireland, 2014.

[20] Aquaportail, Cytotoxique : définition, explications, disponible à l'adresse URL : <https://www.aquaportail.com/definition-9053-cytotoxique.html>.

[21] ADER A.W., FARRIS P., KU R.H. History, implementation and evolution of the pharmaceutical hazard categorization and control system. Chemistry Today, March/April 2006. Vol.24 N°2

[22] ADER A.W., FARRIS P., KU R.H. Occupational health categorization and compound handling practice systems - Roots, applications and future. Chemical Health and safety, July/August 2005, p20-26

[23] NAUMANN et all. Performance Based Exposure: Control limits for Pharmaceutical Active Ingredients. AIHA Journal, January 1996, p33-42

[24] NAUMANN D.B. Control Banding in the Pharmaceutical industry, disponible sur: <http://www.aioh.org.au/downloads/documents/ControlBandingBNaumann.pdf>.

[25] ESCO PHARMA, Handling HPAPIs : Choosing the Best Containment Strategies, disponible à l'adresse URL : <https://www.escopharma.com/news/handlinghpapischoosing=the-best-containment-strategies>.

[26] A3P, Incidences du calcul de la PDE en tant que limite d'exposition pour l'analyse de risques dans des installations partagées, disponible à l'adresse URL : <https://a3p.org/incidences-du-calcul-de-la-pde-entantquelimitedexpositionpouurlanalyse-de-risques>.

[27] Azurtex, réglementation générale et norme CE, disponible à l'adresse URL : <https://www.azurtex.com/media/ss/NORMES.pdf>.

[28] Officiel prévention, Les équipements de protection individuelle (EPI), <https://www.officiel-prevention.com/dossier/formation/port-des-epi/les-equipements-de-protection-individuelle-epi>

[29] A. BHATIA, HVAC Design for Pharmaceutical Facilities, course No: M05-006.

[30] JASEEM Muhammed, KUMAR Pramod et JOHN Remya Mariam, « An overview of waste management in pharmaceutical industry », in: The Pharma Innovation Journal, 6(3), 2017, pp. 158-161.

[31] Hazard Analysis Critical Control Point, méthode et principes de gestion de la sécurité sanitaire des aliments Disponible au : URL : <http://www.haccp-guide.fr/>.

[32] DESTACO. Système de transfert rapide : <http://www.destaco.com/francais/systeme-de-transfert-rapide.html>

[33] FLOURA LLC, Containment technology, disponible sur : [http://www.njaiha.org/Portals/0/Downloads/PastMeetingPresentations/Floura%20Presentation%20\[Read-Only\] %20\[Compatibili.pdf](http://www.njaiha.org/Portals/0/Downloads/PastMeetingPresentations/Floura%20Presentation%20[Read-Only]%20[Compatibili.pdf).

[34] WALKER Barrier system, disponible sur : <http://www.walkerbarrier.com/>.

[35] Université de technologie de compiègne (UTC), LA VALIDATION DES PROCÉDÉS DE NETTOYAGE : DU CONTRÔLE A LA MAÎTRISE, disponible à l'adresse URL : [https://www.utc.fr/masterqualite/public/publications/qualite\\_et\\_management/MQ\\_M2/20152016/MIM\\_stages/GARREAU\\_Helene/index.html](https://www.utc.fr/masterqualite/public/publications/qualite_et_management/MQ_M2/20152016/MIM_stages/GARREAU_Helene/index.html)

[36] BOLZAN Claire. (2008). La validation de nettoyage en industrie pharmaceutique : validation des prérequis, principe et application au cas particulier d'une centrale de pesées, Deuxième partie : La validation de nettoyage. [Thèse de doctorat en Pharmacie, Université Henri Poincaré - Nancy 1]. HAL. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732086/document>.

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

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

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

[40] Comité International de la Croix-Rouge (CICR), Manuel de gestion des déchets

Médicaux, Genève, Suisse, mai 2011.

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

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

[43] Occupational Exposure Bands OEBs : Lauralynn Taylor McKernan, Sc.D. CIH ; National Institute for Occupational Safety and Health Centers for Disease Control and Prevention