

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**UNIVERSITE BLIDA 1**

**Faculté Des Sciences Technologiques**

Département de Génie des procédés



**MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL**

En Génie Des Procédés

Spécialité Pharmacie Industrielle

**Application d'un système intelligent à base de  
connaissance pour la gestion et maîtrise des  
changements en industrie pharmaceutique**

**Présenté par**

- AZZI Yousra
- BENCHERCHALI Sara

**Dirigé par**

- Dr CHERIET Nabil

Année universitaire 2020/2021

## ملخص

إن إنتاج الأدوية خاضع لعدة شروط خاصة فيما يخص جودة المواد التي يكون هدفها علاجيا. ولإتقانها يجب تطوير والحفاظ على نظام قوي وفعال وهذا حتى نضمن للمرضى الجودة، النجاعة وسلامة المنتجات. ولمواجهة المتطلبات التنظيمية والتقدم التقني والعلمي في مجال صناعة الادوية هناك تغييرات وتعديلات لا مفر منها هذه الأخيرة يمكن أن يكون لها تأثير مباشر أو غير مباشر على جودة وسلامة المنتج. ولهذا السبب يجب على كل شركة من شركات الأدوية أن تضع نظام تغيير فعال مسير من قبل أشخاص مؤهلين لضمان وإبراز صلاحيات النظام. وفي هذا السياق يقع الجزء التجريبي لهذا العمل والذي يتمحور حول تقييم مدى أهمية التغيير والذي يعتبر مهمة حرجة للغاية بالنسبة للصناعيين.

**كلمات مفتاحية:** نظام الجودة – التحكم في التغيير – التغيير – نظام خبير.

## RESUMÉ

La production des médicaments est assujettie à de nombreuses exigences, notamment en matière de qualité du fait de leur visée thérapeutique. Pour maîtriser cette qualité, il est essentiel de développer et d'entretenir un système qualité robuste et performant, afin de garantir aux patients la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits.

Dans une industrie pharmaceutique, les changements et les modifications s'avèrent inévitables, pour faire face aux nouvelles exigences réglementaires et aux progrès techniques et scientifiques. Ces modifications peuvent avoir un impact direct ou indirect sur la qualité et la sécurité du produit. Pour cette raison chaque entreprise pharmaceutique doit mettre en place un système de change control efficace, gérés par des personnes qualifiées pour garantir et démontrer que la validité du système perdure.

C'est dans ce cadre que s'inscrit la partie expérimentale de ce travail, qui consiste à évaluer la criticité d'un changement, ce dernier est considéré comme une tâche très critique pour les industriels c'est pourquoi les professionnels dans l'industrie pharmaceutique ont besoin d'outils logiciels-IT qui les aideront à capitaliser la connaissance et les orienter dans leurs choix concernant le changement.

**Mots clés :** Système qualité - change control – changements – système expert.

## ABSTRACT

The production of drugs is subject to many requirements, particularly in terms of quality because of their therapeutic aim. To master this quality, it is essential to develop and maintain a robust and efficient quality system, in order to guarantee the quality, efficiency and safety of the products to patients. In a pharmaceutical industry, changes and modifications are inevitable, to cope with new regulatory requirements and technical and scientific progress. These modifications may have a direct or indirect impact on the quality and safety of the product. For this reason, each pharmaceutical company must set up an effective change control system, managed by qualified people to guarantee and demonstrate that the validity of the system continues. It is within this framework that the experimental part of this work falls, which consists in evaluating the criticality of a change, the latter is considered to be a very critical task for manufacturers, which is why professionals in industry pharmaceuticals need software-IT tools that will help them capitalize on knowledge and guide them.

**Key words:** Quality system - change control – change – Expert system.

## ***Remerciements***

*En tout premier lieu, on remercie le bon dieu le tout puissant, de nous avoir données la force et le courage pour dépasser toutes les difficultés et mener à bien ce travail.*

*On remercie nos très chers parents qui ont toujours été là pour nous, ainsi que nos frères et sœurs pour les encouragements.*

*On remercie vivement notre promoteur docteur CHERIET Nabil pour sa disponibilité, son suivi, sa patience, son encouragement et sa motivation qui nous ont permis de travailler dans de bonnes conditions.*

*On tient à exprimer notre reconnaissance a notre encadreur monsieur ANDJECHAIRI Fayçal de nous avoir accueillis au niveau du laboratoire HIKMA PHARMACEUTICALS, mais aussi pour son sens d'écoute et d'échange et surtout ses conseils et orientations.*

*Nos remerciements vont également à toute l'équipe du département validation, compliance et assurance qualité du laboratoire HIKMA PHARMACEUTICALS, pour leur accueil, leur disponibilité, leur encouragement et surtout la bonne humeur tout au long la période du stage notamment Mr BALA Fayçal, Mr CHAKER Farid, Mme BEDJAOUI Taoues, Mme DERRADJI Fella, Mr ABBAS Mohamed, Mr LAMRI Mourad, Mlle Hadjer, Mme ROUABHI Yasmine.*

*On tient aussi à adresser nos vifs remerciements aux membres de jurys pour leur présence ainsi que d'avoir accepté d'évaluer ce modeste travail.*

*On adresse nos sincères remerciement au cadre professoral du département génie des procédés notamment notre responsable de master Pr. HADJ ZIANE Amel pour son aide et ses orientations et a tous ceux qui ont contribués de prés ou de loin a la réalisation de ce travail.*

*Enfin, on remercie nos amies qui ont été toujours là à nous écouter, leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une aide précieuse.*

*Merci !*

## ***Dédicace***

*Je dédie ce travail*

***A ma très chère maman Zineb***

*L'être le plus cher de ma vie, que nulle dédicace ne puisse exprimer mes vrais sentiments, ton amour infini, ton encouragement continu, ton soutien indéfectible, ton éducation digne, et ta patience illimitée.*

*Votre amour a fait de moi ce que je suis fière de l'être aujourd'hui.*

***A mon cher papa Mohamed***

*Qui n'as jamais cessé de me soutenir, de me motiver pour atteindre mes objectifs ; ta patience, ta confiance et ton amour ont été toujours une source d'encouragement pour moi.*

***A mes chers frères Amine Abdelhadi et Redha,***

*Pour leur encouragement continu, amour et soutien, que dieu vous préserve et beaucoup de réussite dans vos études et votre vie.*

***A la mémoire de mon grand-père HCEN***

*Qui est toujours présent dans mon esprit et dans mon cœur, je te dédie aujourd'hui ma réussite.*

*Que dieu vous accueille dans son vaste paradis.*

***A mes chères grand-mères Zhor et Ratiba***

*Que ce travail, soit l'expression des vœux que vous ne cessez de formuler dans vos prières.*

***A mes chères tantes Hassiba, Rabea et Lila***

*Pour leur soutien constant et encouragement.*

***A ma chère binôme Yousra***

*Sa motivation et son entente lors de la réalisation de ce travail.*

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

*A ceux que j'aime !*

SARA

## ***Dédicace***

*Je dédie mon travail*

***A notre Dieu tout puissant, qui nous a accordé souffle et intelligence pour accomplir ce travail.***

*A celle qui m'a inséré le gout de la vie et le sens de la responsabilité*

***Ma mère Faiza,***

*Celui qui a été toujours la source inspiratoire et de courage*

***Mon cher père Toufik***

***A Mes sœurs Rym et Lina, Mon Père Walid***

*Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Que Dieu vous garde et vous procure santé et bonheur.*

***A Mon cher Mari Samir***

*Pour tout l'encouragement, le respect que tu m'as offert, je dédie ce travail qui n'aurait pas pu être achevé sans ton aide et soutien*

***A la mémoire de mon grand-père Ahmed***

*Que dieu lui garde dans son vaste paradis*

*A ma famille, mes proches et ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail*

***A ma chère binôme Sara***

*Pour son entente et sa sympathie*

***A tous les amis et les camarades***

*Pour tous les bons moments que nous avons partagés ensemble*

***A vous tous***

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond respect et de toute ma gratitude*

**YOUSRA**

## TABLE DES MATIERES

Introduction générale .....	1
<b>Chapitre I : Gestion de la qualité .....</b>	<b>3</b>
I.1. Les concepts fondamentaux de la qualité .....	3
I.1.1. Définition de la qualité .....	3
I.1.2. Gestion de la qualité .....	3
I.1.3. Qualité externe.....	4
I.1.4. Qualité interne .....	4
I.1.5. Équilibrer la qualité .....	5
I.2. Contexte réglementaire.....	5
I.2.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrications .....	5
I.2.2. Pharmacopée européenne .....	6
I.2.3. International Conference of Harmonization ICH .....	6
I.2.4. International Organisation for Standardisation ISO .....	7
I.2.5. Les agences.....	7
I.3. Gestion risque qualité .....	8
I.3.1. Définition.....	8
I.3.2. Les principes de gestion risques qualité .....	9
I.3.3. Processus de gestion des risques qualité .....	10
I.3.4. Analyse du risque qualité .....	10
I.3.5. Méthodologie de gestion du risque.....	11
<b>Chapitre II : Maitrise des changements « CHANGE CONTROL ».....</b>	<b>16</b>
II.1. Définitions et domaine d'application .....	16
II.2. Maitrise des changements dans les référentiels .....	16
II.2.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrications.....	16
II.2.2. Conseil international d'harmonisation ICH .....	17
II.2.3. CFR partie 211 – BPF pour les produits finis pharmaceutique .....	18
II.2.4. Textes réglementaires européens .....	18
II.2.5. Textes règlementaires algériens .....	18
II.3. Classification.....	18
II.3.1. Selon l'impact .....	18
II.3.2. Selon les 5M.....	20

II.4. Les causes du changement .....	20
II.4.1. Exigences réglementaires .....	21
II.4.2. Progrès de la science et évolution technique.....	21
II.5. Impact des changements .....	21
II.6. Plan d'action.....	22
II.6.1. Définition .....	22
II.6.2. Types d'actions à mettre en place .....	23
<b>Chapitre III. Généralités sur les systèmes experts.....</b>	<b>25</b>
III.1. L'intelligence artificielle IA .....	25
III.1.1. Définition .....	25
III.1.2. Domaine d'application.....	25
III.2. Les systèmes experts.....	26
III.2.1. Définition .....	26
III.2.2. Structure d'un système experts .....	26
III.2.3. Le moteur d'inférence.....	27
III.2.4. Domaine d'application.....	28
III.2.5. Processus de développement d'un SE .....	29
III.2.6. Représentation des connaissances .....	30
<b>Chapitre IV. Approche de gestion des changements par un système expert .....</b>	<b>32</b>
IV.1. La maîtrise des changements au niveau du laboratoire EL-HIKMA .....	32
IV.2. Estimation du risque .....	38
IV.3. Approche de gestion des changements par un système expert .....	43
<b>CHAPITRE V. Conception et implémentation du système .....</b>	<b>44</b>
V.1. Conception du système .....	44
V.1.1. Présentation de Kappa-pc .....	44
V.2. Implémentation du système .....	48
V.2.1. Architecture interne du système.....	48
V.2.2. Utilisation des méthodes .....	48
V.2.3. Utilisation des fonctions .....	49
V.2.4. Fonctionnement de PCCM.....	50
V.3. Exemple applicable .....	57
Conclusion générale.....	62
Lise des références	
Annexes	

## LISTE DES FIGURES

Figure I.1 : La qualité du produit.....	5
Figure I.2 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique .....	9
Figure I.3 : Diagramme de Pareto.....	11
Figure I.4 : Méthode QQQQCP .....	11
Figure I.5 : Analyse AMDEC, schéma de principe .....	14
Figure I.6 : Diagramme d'Ishikawa.....	15
Figure III.1: Architecture d'un system expert .....	26
Figure II.2 : représentation des connaissances.....	31
Figure IV.1: Répartition de nombres de demandes par année entre 2018 et 2020.....	34
Figure IV.2 : Répartition des demandes par département .....	34
Figure IV.3 : Logigramme de gestion des change control.....	37
Figure V.1 : Graphe d'héritage des classes et objets du système expert développé.....	45
Figure V.2 : Règle de changement écrit sur Kappa-pc .....	47
Figure V.3 : Arbre de classes principales avant instanciation .....	48
Figure V.4 : création des instances et des sous classes dans PCCM .....	49
Figure V.5 : Interface de la fonction.....	50
Figure V.6 : Interface du premier menu .....	51
Figure V.7 : Interface de menu identification du changement .....	52
Figure V.8 : Interface de menu identification secondaire du changement .....	53
Figure V.9 : Interface de menu description du changement .....	54
Figure V.10 : Interface de menu description du sous type de changement .....	54
Figure V.11 : Interface de menu niveau de changement .....	55
Figure V.12 : Ide menu estimation de la criticité du changement .....	56
Figure V.13 : Interface de menu rapport d'évaluation du changement .....	56

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau II.1 : Types de changements .....	19
Tableau II.2 : Classification des changements selon les 5M .....	20
Tableau II.3 : types de variations .....	24
Tableau IV.1 : Directives pour l'évaluation de la probabilité .....	38
Tableau IV.2 : Directives pour l'évaluation de la sévérité .....	39
Tableau IV.3 : Classification du risque .....	40
Tableau IV.4 : Directives pour l'évaluation de la détection .....	41
Tableau IV.5 : Classification des RPN .....	42
Tableau IV.6 : classement des RPN.....	42

## LISTE DES ABREVIATIONS

AC	Article de Conditionnement.
AMDEC	Analyse Des Modes De Défaillance.
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
ANPP	Agence Nationale des Produits Pharmaceutique.
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament.
AQ	Assurance Qualité.
BF	Base de faits.
BPF	Bonne Pratique De Fabrication.
BR	Base de Règles.
CC	Change Control.
CCP	Critical Control Point.
CFR	Cost and Freight.
DMF	Drug Master File.
EMA	Agence Européenne du Médicament.
FDA	Food and Drug Administration.
FTA	Fault Tree Analysis (arbre de défaillance).
GMP	Good Manufacturing Practices.
HACCP	Analyse de risques et maîtrise des points critiques (Hazard Analysis and Control Points).
HACCP	Hazard Analysis Critical Control Point.
HAZOP	Hazard Operability Analysis (analyse de risques et d'opérabilité).
IA	Intelligence Artificielle.
ICH	International Conférence on Harmonization.

ISO	Organisation Internationale de Normalisation.
LD	Ligne Directrice.
MP	Matière Première.
PA	Principe Actif.
PCCM	Pharmaceutical Change Control Management.
QBD	Quality By Design.
QOOQCP	Qui Quoi Où Quand Comment Pourquoi.
QRM	Quality Risk Management.
RPN	Risk Priority Number.
SE	Système Expert.
SOP	Procédure Opératoire Standard.
SQP	Système Qualité Pharmaceutique.

## **Introduction générale**

L'industrie pharmaceutique est considérée comme un élément important du système de santé mondial, en Algérie cette dernière connaît un développement remarquable avec plus de cent laboratoires pharmaceutiques et un chiffre d'affaires qui avoisine les quatre milliards de dollars en 2020, et ceci afin de répondre aux besoins des patients et de suivre la croissance du marché pharmaceutique mondial.[1]

L'activité de l'industrie pharmaceutique est encadrée par un contexte réglementaire spécifique ; des exigences strictes doivent être mises en place pour garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament mis sur le marché, donc il convient aux industriels de mettre en place un système de gestion de la qualité performant. [2]

Au niveau des laboratoires pharmaceutiques, les changements et les modifications par rapport aux référentiels appliqués sont inévitables pour faire face aux progrès technique, scientifique et règlementaire mais aussi pour assurer la pérennité du système qualité et rester compétitif. Il est donc nécessaire de maîtriser tous les changements effectués et d'en faire l'évaluation à priori quelle que soit leur nature.

De nos jours, le secteur pharmaceutique mondiale subit des révolutions profonde suite aux différentes avancées technologiques mais aussi grâce aux progrès en intelligence artificielle, que ce soit pour accélérer la mise au point d'un nouveau traitement ou pour réduire le temps nécessaire a la mise sur le marché. [3]

Les systèmes à base de connaissance (système expert) sont l'une des applications de l'intelligence artificielle, Ils imitent le raisonnement d'un professionnel spécialiste dans un domaine précis par exemple le diagnostic médical et la formulation pharmaceutique. Le système pose des questions à l'utilisateur, ses réponses orientent le système qui au fur et à mesure affine son diagnostic. [4]

L'objectif de ce mémoire est de répondre à la problématique suivante : Comment évaluer et maîtriser les Change Control ?

L'application de ce système informatique nous permet de présenter une nouvelle approche rapide, efficace et qui sera a la portée de l'ensemble des intervenants même les moins expérimentés.

Ce dernier permet de bien gérer, enregistrer et d'archiver les changements rencontrés au niveau des laboratoires.

Notre travail est structuré suivant cinq chapitres ; nous avons débutées par une introduction après dans le premier chapitre nous avons présentées la qualité en industrie pharmaceutique les concepts fondamentaux, contexte réglementaire et la gestion de risque qualité.

Le deuxième chapitre porte sur la maîtrise des changements en industrie domaine d'application, classification, causes et impacts.

Le troisième chapitre introduit la notion de système expert, domaine d'application et l'architecture général de ce système et son processus de développement.

Le quatrième chapitre présente en détail la maîtrise des changements au niveau du laboratoire HIKMA.

Le cinquième chapitre porte sur la conception et l'implémentation de notre système expert.

# CHAPITRE I : GESTION DE LA QUALITÉ

## **I.1. Les concepts fondamentaux de la qualité**

### **I.1.1. Définition de la qualité**

La qualité d'un produit ou d'un service est l'aptitude d'une entreprise quel que soit son secteur d'activité à répondre aux exigences explicites et implicites du client. Elle se traduit par la mise en place d'actions au sein de l'entreprise ayant pour objectifs principaux d'améliorer sa compétitivité, son organisation interne, son adaptation à son environnement et aux évolutions réglementaires et commerciales. [5]

### **I.1.2. Gestion de la qualité**

La gestion de la qualité dans une entreprise pharmaceutique s'organise autour d'un système management de la qualité, appelé SQP. Selon les BPF, un système qualité est l'ensemble de tous les aspects d'un système qui met en œuvre une politique qualité et veille à ce que les objectifs soient atteints. Voici quelques points importants dans la gestion de la qualité :

- 1) Démarche qualité : La démarche qualité est l'ensemble des actions menées par une entreprise pour :
  - Améliorer la qualité et la gestion de la qualité.
  - Proposer de meilleurs produits, services ou prestations aux clients,
  - Faire évaluer les salariés. [6]
- 2) Audit qualité : Un audit qualité est l'évaluation d'une entreprise.
  - Un audit qualité externe est effectué par une entreprise d'audit certifiée qui va évaluer la qualité d'un produit ou d'un service.
  - Un audit qualité interne est effectué par le service qualité qui va évaluer les moyens mis en œuvre pour créer un produit ou un service de qualité. [7]
- 3) Contrôle qualité (CQ): Le Contrôle Qualité est le volet de gestion de la qualité qui concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour

l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. [8]

- 4) Assurance qualité (AQ) : On désigne par « Assurance qualité » un moyen d'obtenir confiance dans l'assurance de la qualité c'est-à-dire dans l'aptitude de la société ou de l'organisation à satisfaire le niveau de qualité désiré. [8] D'après la norme ISO 8402-94 (actuellement annulée), l'assurance qualité c'est « Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que de besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. »
- 5) Charte qualité : Une charte qualité est un texte court qui résume les engagements en termes de qualité pris par :
  - Une entreprise un groupe d'entreprises.
  - Une catégorie professionnelle, un ensemble de métiers.
  - Un secteur, une enseigne.

La charte qualité est une plus-value, elle doit être comprise par tous les clients mais aussi les organismes délivrant les certifications ou les normes.[9]

### I.1.3. Qualité externe

La qualité dite externe est la réponse aux attentes des clients. Elle se mesure donc par la satisfaction des clients ayant consommé le produit ou le service vendu par l'entreprise. Assurer la qualité externe est vital pour une entreprise. Cela permet de :

- Fidéliser la clientèle.
- Être compétitif face à la concurrence.
- De dominer le marché sur lequel elle agit.

Pour améliorer la qualité externe, plusieurs méthodes sont à la disposition de l'entreprise comme les sondages, le contrôle qualité ou encore l'audit qualité. [10]

### I.1.4. Qualité interne

La qualité interne concerne l'organisation de l'entreprise. Elle regroupe les méthodes pour améliorer la production, les conditions de travail et le management d'une entreprise. Ces méthodes sont appelées des outils qualité, l'ensemble de ces outils sera expliqué plus précisément dans la partie « gestion du risque qualité ». [10]

### I.1.5. Équilibrer la qualité

Proposer un produit ou un service de qualité répond à un équilibre. Ce dernier est fixé par chaque entreprise. Équilibrer la qualité, c'est satisfaire le consommateur tout en optimisant les coûts de production.

- Si pour améliorer la qualité d'un produit ou d'un service le coût de production augmente, on parle de « sur-qualité ».
- Si au contraire le produit ou le service ne répond pas aux attentes des consommateurs, on parle de « non-qualité ». [10]

Pour résumer, la qualité d'un produit ou d'un service dépend de 4 étapes :

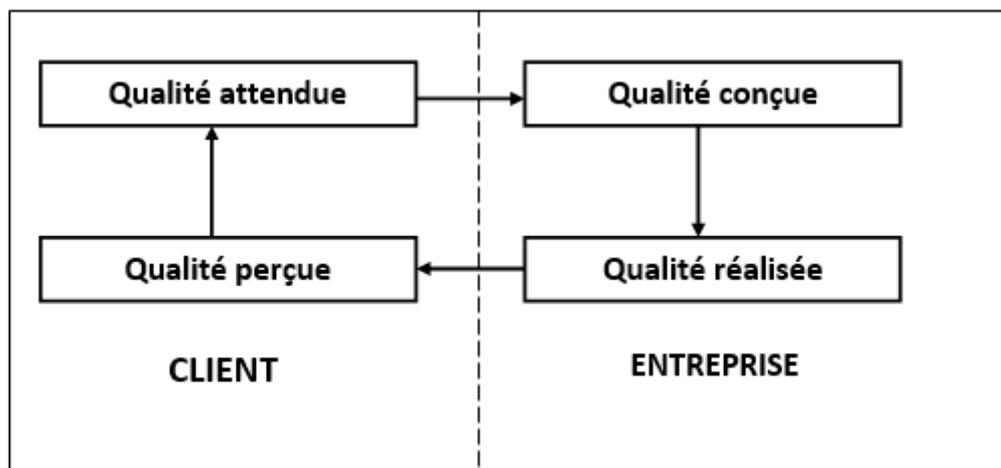


Figure I.1 : La qualité du produit

## I.2. Contexte réglementaire

### I.2.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication – BPF –

Afin de garantir un produit de qualité, les établissements autorisés doivent produire des médicaments selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Les BPF sont la traduction de leur équivalent américain, les Good Manufacturing Practice (GMP).

Les BPF sont une exigence réglementaire publiée par l'ANSM est un élément important dans la stratégie industrielle puisqu'elles permettent de diminuer les coûts liés à la non-qualité, elles sont un élément clef de l'assurance qualité car elles permettent de garantir que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptés à leur emploi. Les BPF donnent des objectifs à atteindre en termes de qualité mais ne donnent pas les moyens de les atteindre. [11]

Les BPF sont composées de 3 parties :

- Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain.
- Les bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments.
- Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication.

#### I.2.2. Pharmacopée européenne

La pharmacopée européenne est un recueil de standards concernant le contrôle de la qualité des formes pharmaceutiques et des produits entrant dans leur composition. Les textes concernant les formes pharmaceutiques ou les matières premières sont appelées « monographies » et imposent un standard de qualité qui doit être respecté par les états signataires de la convention relative à l'élaboration de la pharmacopée européenne. En effet, elle sert de base pour la mise en place des contrôles sur les matières utilisées dans l'entreprise pour la fabrication des produits pharmaceutiques et référencées dans la Pharmacopée ou pour la mise en place des contrôles sur les produits finis. [12]

#### I.2.3. International Conference (or Council) of Harmonization – ICH –

Le processus ICH « International Conférence of Harmonisation » est né en avril 1990 à l'occasion d'une réunion entre autorités compétentes et représentants de l'industrie venant de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis. Le moteur de cet effort d'harmonisation est la nécessité d'améliorer la disponibilité des produits pharmaceutiques et de répondre aux pressions du commerce international en offrant des règles techniques suffisamment complètes et uniformisées. [13]

Les lignes directrices de l'ICH couvrent actuellement 4 grands thèmes :

- ICH Q : International Conférence on Harmonization Quality avec 12 lignes directrices sur la qualité depuis le principe actif jusqu'au produit fini.
- ICH S : International Conference on Harmonization Security avec 11 lignes directrices traitant les études précliniques in-vitro et in-vivo.
- ICH E : International Conference on Harmonization Efficacy avec 18 lignes directrices sur les études cliniques chez l'homme.
- ICH M : International Conference on Harmonization Multidisciplinary avec 8 lignes directrices utilisée dans le développement et la mise en place de ces guides.

#### I.2.4. International Organisation for Standardisation – ISO –

L'ISO a pour traduction française "Organisation Internationale de Normalisation". Il s'agit d'une organisation non gouvernementale dont l'objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant aux secteurs industriels, techniques et économiques. Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les Séries ISO 9000(Système de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire), ISO 9001(Systèmes de management de la qualité – Exigences), ISO 9004 (Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances).[14]

#### I.2.5. Les Agences

##### ➤ Food and Drugs Administration – FDA –

La FDA est l'agence américaine du médicament. Elle inclut également la commercialisation des denrées alimentaires. La FDA autorise la commercialisation des produits de santé sur le territoire américain. Elle publie également des Guidelines ou Guidance pour l'industrie pharmaceutique et qui apportent le point de vue de la FDA sur des sujets précis. Ces guidelines n'apportent aucune obligation pour les industries pharmaceutiques mais des recommandations pratiques qui permettent de répondre facilement aux obligations réglementaires de la FDA. Une approche alternative aux Guidelines peut être utilisée par les industriels mais celle-ci doit satisfaire les exigences réglementaires de la même façon [15]

##### ➤ Agence européenne des médicaments – EMA –

L'EMA est l'agence européenne de régulation du médicament. Son autorité s'exerce donc sur toutes les agences nationales des pays membres de l'Union Européenne, y compris celles de l'Islande, du Lichtenstein et de la Norvège. L'EMA s'occupe notamment de l'enregistrement des produits concernés par la procédure d'enregistrement centralisée. [16]

##### ➤ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé –ANSM –

L'ANSM est l'organisme public français en charge de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie. L'ANSM s'est substituée à l'Afssaps le 1er

mai 2012 suite au renforcement des moyens, des missions et des pouvoirs accordés à l'agence par la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 consécutif à « l'affaire du Médiateur ». L'une des missions importantes de l'ANSM concernant la mise en place d'un système qualité est la publication des Bonnes Pratiques de Fabrication, texte issu d'une traduction des BPF européennes pour la majorité des informations.[17]

➤ Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques ANPP

L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques est chargée d'évaluer l'efficacité, la qualité et la sécurité d'emploi des produits de santé. L'ANPP est dotée de responsabilités notamment dans le domaine de la recherche, des études de suivi des patients et du recueil des données d'efficacité et de tolérance. L'ANPP est également une agence de décision dans le domaine de la régulation sanitaire des produits de santé. Elle dispose de moyens renforcés pour assurer la surveillance et l'évaluation des produits de santé, de capacité d'inciter au développement d'une recherche indépendante orientée sur la sécurité des produits, de mener des études de suivi, de recueillir des données d'efficacité et de tolérance, de faire réaliser des essais cliniques.[18]

### **I.3. La gestion du risque qualité**

#### **I.3.1. Définition**

➤ Qu'est-ce qu'un risque ?

Il caractérise un événement indésirable par sa probabilité d'occurrence et par la gravité des dommages encourus, c'est le risque de fournir un produit (médicament) non conforme. C'est aussi la possibilité qu'un projet ne s'exécute pas conformément aux prévisions de dates d'achèvement, de coût et de spécifications. Ces écarts par rapport aux prévisions sont considérés comme difficilement acceptables, voir inacceptables.[19]

➤ Qu'est-ce que l'analyse de risque ?

C'est un outil interne à une société, permettant de mieux connaître et maîtriser un processus ou un produit. Anticiper les risques permet de rationaliser la production en diminuant les déviations, les non conformités et les incidents. C'est un moyen de prouver que le système assure la reproductibilité des process, donc la qualité du produit, elle permet également d'être en conformité avec la réglementation et d'affirmer, au cours d'une inspection ou d'un audit, que le système est sous contrôle.[19]

➤ Gestion du risque Qualité

Selon l'ICH Q9 la gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective. Ce processus participe à la démarche d'amélioration continue et ainsi, la gestion du risque qualité s'intègre donc pleinement dans un contexte global de management de la qualité et dans un SQP optimal. La gestion du risque s'applique à toutes les étapes du cycle de vie du médicament. [20]

I.3.2. Les principes de gestion des risques qualité

Les deux principes primaires de QRM sont :

- L'évaluation du risque qualité devrait être fondée sur des connaissances scientifiques et en fin de compte liée à la protection du patient
- Le niveau d'effort, de formalité et de documentation du processus QRM devrait être proportionnel au niveau de risque.

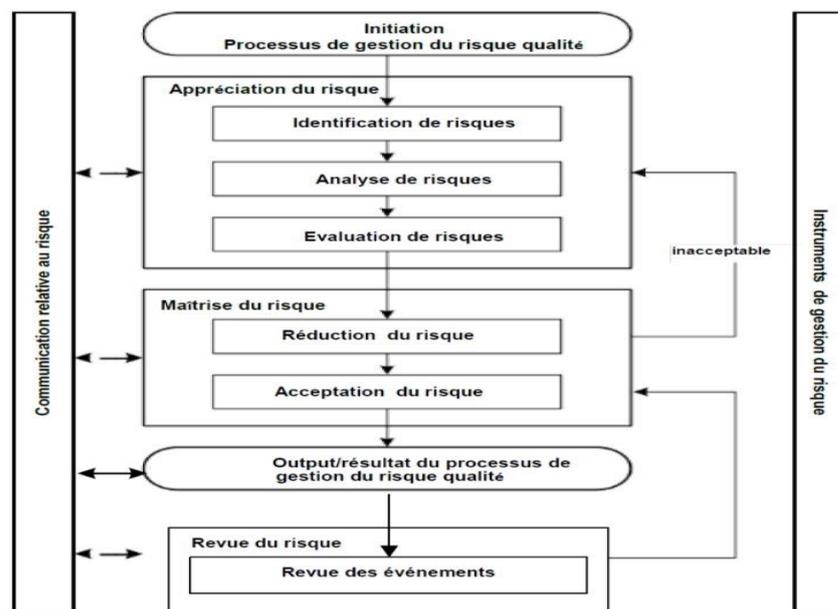


Figure I.2 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique

### I.3.3. Processus de gestion des risques qualité

La gestion du risque qualité comporte des processus systématiques conçus pour coordonner, faciliter et améliorer le processus décisionnel fondé sur les connaissances scientifiques, en lien avec le risque. Les étapes possibles employées pour mettre en place et planifier un processus de gestion du risque qualité peuvent comporter les éléments suivants :[21]

- Définir le problème et/ou la question relative au risque, y compris les hypothèses pertinentes identifiant le potentiel de risque
- Réunir les informations contextuelles et/ou les données sur le danger potentiel, le dommage ou l'impact potentiel sur la santé humaine et animale, utile à l'évaluation du risque
- Identifier un responsable et allouer les ressources nécessaires
- Préciser le calendrier, les modèles de rapport et le niveau de prise de décision adapté au processus de gestion du risque potentiel.

Pour aider à définir précisément les risques à des fins d'évaluation, 3 questions fondamentales sont souvent utiles :

- Qu'est ce qui peut mal tourner ?
- Quelle est la probabilité que cela tourne mal ?
- Quelles sont les conséquences (gravité) ?

### I.3.4. Analyse et évaluation de la criticité d'un risque

Après la détermination des risques, un processus d'évaluation de la criticité est mis en place afin de prendre connaissance de l'impact sur la qualité des produits concernés directement ou indirectement, la criticité d'un risque, le résultat quantitatif et qualitatif par rapport au trois paramètres fondamentaux :

- La gravité du risque.
- La probabilité du risque.
- La détectabilité du risque.

**Criticité du risque = gravité × détectabilité × probabilité**

### I.3.5. Méthodologie de gestion du risque : les différents outils

La gestion du risque qualité s'appuie sur une approche scientifique et pratique de la prise de décision. L'industrie pharmaceutique et les autorités compétentes peuvent évaluer et maîtriser le risque à l'aide d'outils de gestion du risque reconnus et/ou de procédures internes.

#### ➤ Le diagramme de Pareto

Le diagramme de Pareto est un outil qualité d'analyse, d'aide à la décision, et aussi de communication. Il permet de mettre en évidence la loi des « 80/20 », c'est-à-dire que 20% des causes provoquent 80% des effets, et donc qu'une grande partie du problème peut être résolue en traitant un nombre limité de causes. Le diagramme de Pareto permet de déterminer les priorités d'actions.[22]

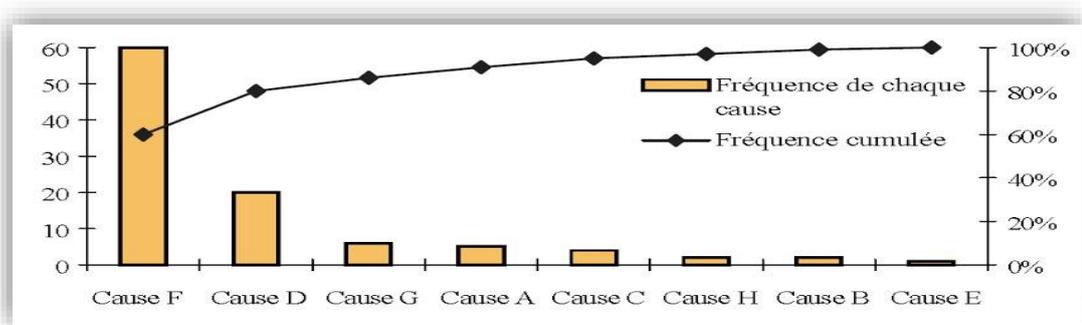


Figure I.3 : Diagramme de Pareto

#### ➤ La méthode de QQQQCP

C'est une technique de structuration de l'information qui permet de cerner le plus complètement possible un problème donné sur la base des questions : Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ? [23]



Figure I.4 : Méthode de QQQQCP

➤ Arbre des défaillances – FTA -

L'arbre de défaillance est une méthode qui part d'un événement final indésirable pour remonter vers les causes et conditions dont les combinaisons sont à l'origine. Il vise à représenter graphiquement l'ensemble des combinaisons possibles qui peuvent induire l'événement étudié. A chaque niveau d'embranchement de l'arbre, on peut évaluer des combinaisons, des causes avec des opérateurs logiques (et, où). On identifie ensuite les causes racines et le plan d'actions à mettre en œuvre (mesures correctives et préventives) afin de garantir que les améliorations prévues résoudront le problème et ne mèneront pas à d'autres effets indésirables. En effet cette méthode est couramment utilisée dans les analyses d'incidentes qualitatifs (analyse des réclamations, les défauts produits, les défaillances de process ou de conception).[24]

➤ Analyse des risques et maîtrise des points critiques – HACCP-

L'HACCP est avant tout une méthode, un outil de travail, mais n'est pas une norme. Pour information, une norme est un document descriptif, élaboré par consensus et approuvé par un organisme de normalisation reconnu (ISO par exemple). L'origine de l'HACCP prouve qu'il ne s'agit pas d'une norme. On peut définir l'HACCP comme étant un système de gestion. L'HACCP est donc un système qui identifie, évalue et maîtrise les dangers significatifs au regard de la sécurité des aliments.[25]

La mise en place de l'HACCP se fait en suivant une séquence logique de 12 étapes, basée sur 7 principes :

- Principe 1 : Procéder à une analyse des dangers.
- Principe 2 : Déterminer les points critiques pour la maîtrise (CCP).
- Principe 3 : Fixer le ou les seuil(s) critiques(s).
- Principe 4 : Mettre en place un système de surveillance permettant de maîtriser les CCP.
- Principe 5 : Déterminer les mesures correctives à prendre lorsque la surveillance révèle qu'un CCP donné n'est pas maîtrisé.
- Principe 6 : Appliquer des procédures de vérification afin de confirmer que le système HACCP fonctionne efficacement.

- Principe 7 : Constituer un dossier dans lequel figureront toutes les procédures et tous les relevés concernant ces principes et leur mise en application.

➤ Analyse de risques et d'opérabilité - HAZOP -

La méthode HAZOP a pour objectif d'identifier les dangers potentiels d'un système et d'identifier les éventuels risques d'exploitation afin d'éviter l'apparition d'événements non souhaités. L'application de la méthode HAZOP présente des similitudes avec l'application de la méthode AMDEC. Cependant, l'une mettra en évidence les dérives au niveau des installations, sans évaluation de criticité et donnera des recommandations d'élimination de la cause, l'autre sera centrée sur les défaillances des composants d'un système, avec évaluation et recherche des actions correctives en fonction d'un indice de priorité des risques. [26] La méthode se distingue en 6 étapes :

- 1- Phase préparatoire
- 2- Générer les dérives potentielles
- 3- Identifier les causes et les conséquences potentielles
- 4- Identifier les moyens de détection et de prévention
- 5- Émettre des recommandations
- 6- Rechercher les dérives jusqu'à épuisement des risques

➤ Analyse des Modes de Défaillance – AMDEC -

L'AMDEC est un outil méthodologique qui assure l'analyse des modes de défaillance en évaluant leurs effets ainsi que leur criticité comme l'indique son nom. Cet outil vise l'étude et l'analyse de tous les effets inattendus ou mal gérés dans le fonctionnement d'un produit, d'un processus de production ou de moyens de production, afin de garantir la sûreté de leur fonctionnement (sécurité, fiabilité, maintenabilité et disponibilité).

Autrement dit, cette méthode consiste à examiner méthodiquement les défaillances potentielles des systèmes, leurs causes et leurs conséquences sur le fonctionnement de l'ensemble. Après une hiérarchisation des défaillances potentielles, basée sur l'estimation de leur criticité, des actions préventives et/ou correctives sont déclenchées et suivies

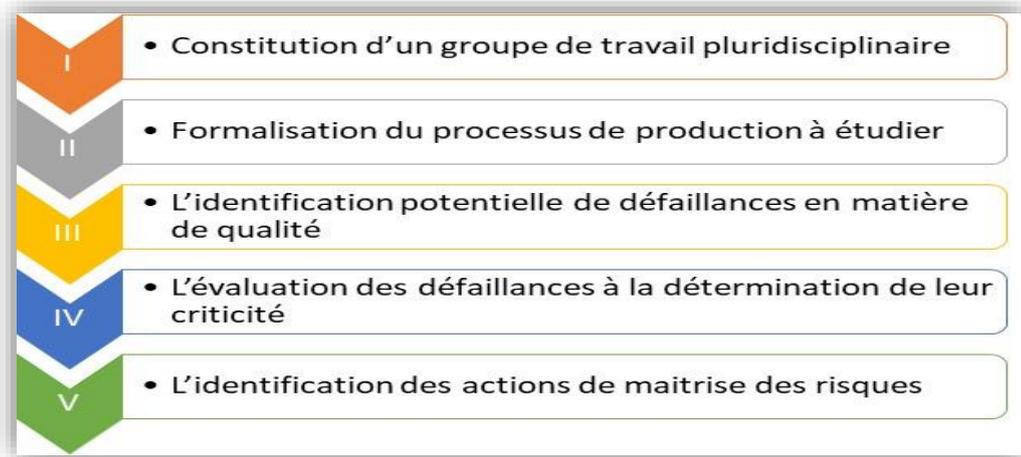


Figure I.5 : Analyse AMDEC, Schéma de principe

➤ Méthode 5M le Diagramme d'Ishikawa

Appelé également Diagramme cause-effet ou Diagramme en " arêtes de poisson ", cet outil permet de rechercher les causes d'un problème et de qualifier leur impact. La résolution de problème permet de visualiser globalement et de façon structurée par un graphique arborescent toutes les causes possibles qui produisent ou pourraient produire l'effet observé. Le problème est défini en termes d'effet. Il correspond à la non-conformité. On utilise une approche 5M correspondant à toutes les ressources potentielles d'un processus et pouvant être les causes de la non-conformité (Matières, Matériel, Méthodes, Milieu, Main d'œuvre). Pour chacune des familles, il faut inscrire les causes et sous causes.[28]

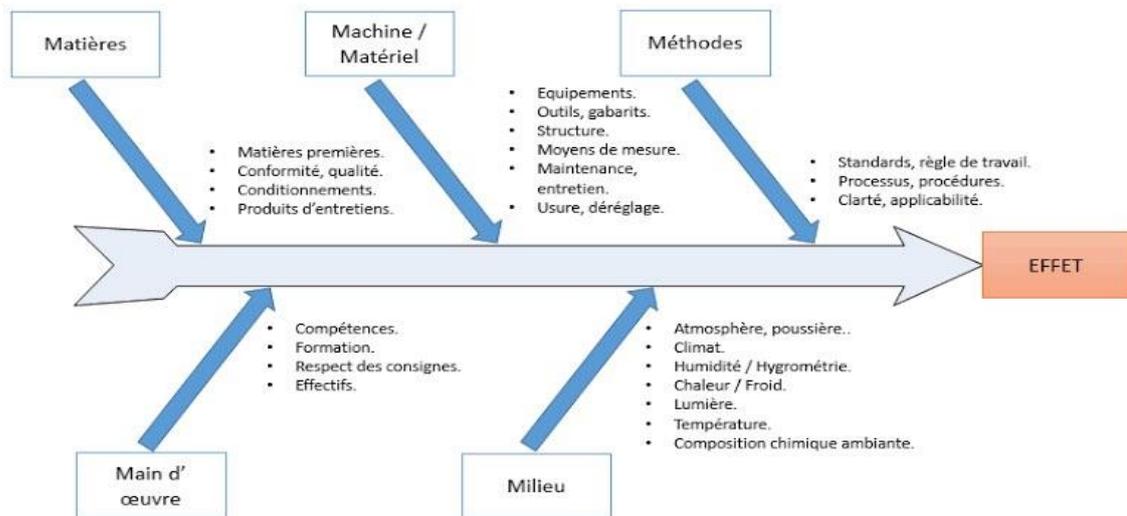


Figure I.6 : Diagramme d'Ishikawa

➤ La méthode de Brainstorming

Le brainstorming ou remue-méninges est une technique de résolution créative de problème. Elle permet de poser le problème et de rechercher des solutions grâce à un recoupement d'idées effectué par un groupe de travail (4 à 12 personnes, choisies de préférence dans plusieurs disciplines) sous la direction d'un animateur. Le maximum d'idées devra être exprimé et noté sur un tableau (paper-board) visible de tous. [29]

## **CHAPITRE II : MAITRISE DES CHANGEMENT « CHANGE CONTROL »**

### **II.1. Définition et domaine d'application**

Dans le Dictionnaire de la Qualité un changement est défini de la façon suivante « une opération à caractère définitif effectuée sur un bien en vue d'en améliorer le fonctionnement ou d'en changer les caractéristiques d'emploi. C'est une transformation pouvant affecter la sécurité, la fiabilité, l'utilisation, la maintenance d'un bien existant. C'est un changement ou une évolution technique qui affecte les caractéristiques opérationnelles, fonctionnelles ou physiques d'un produit, ces caractéristiques ayant été exigées par l'utilisation ou le client. » [30]

Selon LD15 EUGMP un changement est : « Toute modification temporaire ou définitive pouvant affecter une matière première, un composant du produit, un matériel de production l'environnement ou le site de fabrication, une méthode de production ou d'essai, un flux logistique, ou tout autre modification susceptible d'influer sur la qualité du produit, la reproductibilité ou la performance du procédé. »

### **II.2. La maîtrise des changements dans les référentiels**

Les programmes de contrôle de changement sont des éléments essentiels dans le système qualité pharmaceutique.

#### **II.2.1. La maîtrise des changements dans les BPF**

La maîtrise des changements est clairement définie dans les BPF comme étant « un système formel par lequel des représentants qualité des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure. »

Tout au long des BPF on retrouve des notions définissant les obligations du change control, le changement industriel et sa maîtrise sont des aspects prédominants dans ce texte. Dans leur définition du système de qualité, les BPF insistent sur ce qu'est un changement industriel et l'importance de l'évaluation prospective de celui-ci ainsi que l'obtention de son approbation avant la mise en place. Cette notion est reprise dans les

grandes parties du guide que ce soit au niveau de la gestion de la documentation, des procédés, du suivi de la stabilité, du contrôle de la qualité, des matières, ou encore de la gestion du risque. Il est à noter que cela concerne également les industries qui exercent la notion de sous-traitance ainsi que les donneurs d'ordre. [31]

#### II.2.2. Conseil International d'harmonization -ICH-

- Q7A : Les Bonnes pratiques de fabrication applicables aux Ingrédients pharmaceutiques actifs.

Selon le chapitre 13 des *ICH Q7a Change control*, un système de maîtrise des changements est un système formel qui doit évaluer tous les changements qui peuvent être effectués dans la production ou contrôle. Ce chapitre établit les domaines d'application du système de maîtrise des changements et recommande des procédures écrites permettant de s'assurer que toute modification effectuée est finalisée, documentée et approuvée. [32]

- Q9 : Management risque qualité

ICH Q9 définit le management du risque qualité, qui constitue une partie importante dans l'étude et la maîtrise des risques suite à la mise en place d'un changement.

La gestion des changements est définie dans le paragraphe intitulé « management control / change control » et définit le change control comme étant un outil efficace pour évaluer l'impact des changements sur les installations, les équipements, processus de fabrication et enfin sur le produit fini. Et aussi il permet de déterminer les actions appropriées qui suivent le changement tel que les requalifications et les revalidations. [33]

- Q12 : Gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques

Le processus de Change-Control a évolué depuis l'apparition de l'ICH Q12 en juin 2017 avec les dispositions qui ont été retenues dans le cadre du QbD sur le cycle de vie. Cette nouvelle directive a pour objectif de faciliter la gestion des modifications après l'approbation de manière plus prévisible et efficace. L'utilisation d'outils devrait améliorer la capacité de l'industrie à gérer de nombreux changements avec moins de surveillance réglementaire avant la mise en œuvre.[34]

### II.2.3. 21 CFR part 211 – cGMPs for finished products

Le texte établit les domaines d'application du système de maîtrise des changements : la production (procédures, fabrication, emballage, étiquetage...) et le contrôle qualité.[35]

### II.2.4. Textes réglementaires européens

Deux règlements traitent le sujet des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché (les variations). Il s'agit du :

- Règlement (CE) 11" 1084/2003 de la commission du 3 juin 2003 il est applicable aux demandes de modifications d'autorisation de mise sur le marché obtenues selon la procédure de reconnaissances mutuelle.

- Règlement (CE) no 1085/2003 de la commission du 3 juin 2003 il est applicable aux demandes de modifications d'autorisation de mise sur le marché obtenues selon la procédure centralisée.

Ils définissent les modifications des termes d'une AMM et les classent en mineures (de Types IA et IB) et majeures de Type II. [36]

### II.2.5. Textes réglementaires algériens

Selon le journal officiel Algérien N°53 du 12 Juillet 1992, les modifications sont décrites dans l'article 24 comme suit : « Le responsable de la mise sur le marché doit soumettre au ministre chargé de la santé, pour autorisation éventuelle, toute modification qu'il se propose d'apporter à un produit enregistré, notamment les modifications de conditionnement, d'étiquetage, les modifications d'excipients, la modification de la durée de stabilité, les extensions ou restrictions d'indications thérapeutiques et les modifications de contre-indications ou de précautions d'emploi ».

## II.3. Classification

### II.3.1. Selon l'impact

Les changements peuvent être classés en deux types en fonction de l'impact qu'ils peuvent générer :

#### ➤ Changement mineur

C'est un changement n'ayant pas d'implication sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé, généralement, ne nécessite pas une validation réglementaire

mais dans certains cas une notification aux autorités compétentes est recommandée. [37] [38]

➤ **Changement majeur**

C'est un changement qui concerne les parties critiques d'un système, utilités, équipements, produit, procédure ou process et qui peut avoir un impact sur la qualité du produit et la reproductibilité du procédé, ce type de changement nécessite l'autorisation des autorités réglementaire et une requalification ou revalidation. [37] [38]

➤ Comparaison entre changement mineur et changement majeur

Ci-dessous un tableau qui représente la différence entre changement majeur et changement mineur. [37] [38]

Tableau II.1 : Types de changements

	<b>Changement majeur</b>	<b>Changement mineur</b>
<b>Signification</b>	Influence sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé	Influence sur une unité nécessitant un contrôle
<b>Impact du changement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un impact réglementaire</li> <li>- Impact potentiel sur la performance des équipements</li> <li>- Impact potentiel sur la qualité, efficacité, pureté et sécurité des produits.</li> <li>- Implique des activités de validation et qualification supplémentaires.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucun impact réglementaire.</li> <li>- Aucun impact potentiel sur la performance des équipements ou procédés</li> <li>- Ne comporte pas des tests de qualification ou validation supplémentaires.</li> <li>- Aucun impact potentiel sur l'identité, qualité, efficacité et la sécurité des produits.</li> </ul>
<b>Exemples</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Changement de fournisseur de matière première.</li> <li>- Modification de locaux liés au process ou contrôle.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ajout de contrôle ou d'un test identique.</li> <li>- Modification de monographies.</li> </ul>

### II.3.2. Selon les 5M

Grâce à l’outil des 5M, il est possible de classer ces différents changements selon leurs domaines d’application. [39]

Tableau II.3: classification des changements selon les 5M

<b>Domaine</b>	<b>Application</b>	<b>Changements</b>
MATERIELS	Qui résulte d’investissement	<ul style="list-style-type: none"><li>- Equipements</li><li>- Installations</li><li>- Informatique</li></ul>
METHODES	Qui est lié à l’organisation	<ul style="list-style-type: none"><li>- Référentiels internes/systèmes documentaires</li><li>- Procédures</li><li>- Dossier de lot</li><li>- Procédés</li><li>- Modes opératoires, documents de contrôle...</li></ul>
MILIEU	Qui est lié à l’environnement	<ul style="list-style-type: none"><li>- Infrastructures, locaux</li><li>- Température, bruit, propreté, éclairage, pression...</li></ul>
MATIERES	Qui est consommable	<ul style="list-style-type: none"><li>- Matières premières,</li><li>- Articles de conditionnement,</li><li>- Fluides</li><li>- Produits intermédiaires, produits vrac, produits finis</li></ul>
MAIN D’ŒUVRE	Qui est relatif à l’action humaine	<ul style="list-style-type: none"><li>- Habilitation, formation</li></ul>

### II.4. Les causes du changement

Les changements peuvent être initiés pour plusieurs raisons et peuvent être de nature obligatoire ou volontaire. Nous aborderons donc ici les deux principales causes de changements.

#### II.4.1. Exigences réglementaires

Selon l'article R. 5115-6 du Code de la Santé Publique, les modifications sont rendues nécessaires car le fabricant doit régulièrement réévaluer, au moins tous les cinq ans lors du renouvellement de l'AMM, et si nécessaire, modifier « ses méthodes de fabrication et de contrôles en fonction des progrès scientifiques et techniques ».

- Exigences qui s'appliquent directement au médicament : La pharmacopée européenne se présente sous forme de monographies régulièrement mis à jour qui définit les critères de pureté des MP et leurs méthodes d'analyses, les fabricants doivent être au courant de ces mises à jour pour rester conforme à la réglementation.
- Exigences qui s'appliquent indirectement au médicament : c'est en particulier le cas pour la législation en termes de sécurité et environnement. [40]

#### II.4.2. Progrès de la science et évolution technique

Le domaine de l'industrie pharmaceutique connaît sans cesse des avancées technologiques, au fur et à mesure de l'avancée des sciences, et notamment des sciences technologiques. L'industriel peut alors être amené à modifier et à adapter ses procédés de fabrication afin de rester compétitif ou pour des raisons économiques entre autres. [37] [41]

### **II.5. Impact des changements [30] [40]**

#### ➤ État qualifié ou validé du procédé

- Qualification des équipements et des utilités pour démontrer le bon fonctionnement.
- Validation du procédé pour prouver sa reproductibilité (fabrication, conditionnement)
- Validation de nettoyage.
- Validation analytique des méthodes de contrôle.

#### ➤ Spécification et faisabilité du procédé

Chaque MP et AC a ces propres spécifications qu'on peut les définir comme des normes que le produit doit répondre pour être acceptée et utilisé pour la fabrication (conforme aux spécifications).

➤ Impact réglementaire

L'impact réglementaire concerne la conformité aux exigences réglementaires en vigueur, notamment la conformité au dossier d'AMM et à l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique.

➤ Impact documentaire

Un changement peut avoir plusieurs impacts au niveau de la documentation :

- Modification d'un document existant : La modification d'un procédé de fabrication par exemple, implique la mise à jour du dossier de fabrication associé.
- Création d'un document dans le cas de l'introduction d'un nouveau produit sur le site de production : Tous les documents associés à la fabrication d'un médicament doivent être créés : Procédure de contrôle, dossier de lot, ...etc.
- Suppression et archivage d'un document : Si un produit est arrêté ou si un équipement est remplacé, les documents sont retirés de la circulation et archivés.

➤ Impacts sur les systèmes informatisés

Les impacts sur le système informatisé peuvent être traités soit comme des impacts sur les équipements c'est-à-dire une qualification ou validation est mis en place, ou des impacts documentaire car ils sont utilisés comme base de données et comme outil de gestion les apparente au système de gestion documentaire.

➤ Impact organisationnel

Une modification qui peut avoir un impact sur l'organisation de l'entreprise comme par exemple le changement de fournisseur de matière première qui remet en cause le processus d'agrément de la matière.

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

### **II.6.1. Définition**

Un plan d'action définit un ensemble d'actions à mettre en place et les conditions de leur réalisation pour atteindre un objectif unique.

Le plan d'action répond aux questions suivantes :

- Quoi ? La nature de l'action

- Qui ? Le responsable de l'action
- Comment ? Les moyens utilisés pour l'action
- Quand ? Un délai de réalisation de l'action
- Pourquoi ? L'objectif spécifique de l'action

Le plan d'action est clôturé lorsque toutes les actions ont été achevées et que l'on a vérifié que ces actions ont été réalisées dans les conditions prévues.

#### II.6.2. Types d'actions à mettre en place

A chaque évaluation d'impacts correspondent des actions à mettre en place pour garantir le maintien de l'état validé du système.

On note quelques actions qui existent au niveau des laboratoires pharmaceutiques

- Qualification/ requalification : dans le cas où le changement remet en cause la qualification d'un équipement ou installation, une requalification est nécessaire.
- Documentaire : il existe deux types de documents au niveau de l'entreprise :
  - Document propre à l'entreprise : ils sont créés modifiés ou supprimés en conséquence par exemple les SOP.
  - Documents externes à l'entreprise : les documents du fournisseur concernant une matière (fiche technique, fiche de données de sécurité, certificat de conformité), les nouveaux documents doivent être demandés pour maintenir à jour la documentation.
- **Contrôle physico-chimique et test microbiologique** : lorsqu'un changement est mis en place une série de contrôle changement est mis en place, une série de contrôle est à disposition parmi eux on peut citer :
  - Le contrôle renforcé : contrôle d'un plus grand nombre d'éléments ou contrôle d'un plus grand nombre de caractéristiques ou critères d'un produit (matière, article de conditionnement...)
  - La mise en stabilité : la mise en stabilité permet de suivre l'évolution dans le temps du produit dans des conditions déterminées de température et d'humidité.

- Les études contenu/contenant : elles visent à déterminer l'influence du contenant sur le contenu, et réciproquement (diffusion d'additifs du contenant vers le contenu, absorption d'éléments du contenu par le contenant...)

- Modification d'une AMM, les variations : Une variation Correspond à la modification des termes d'une AMM. Elle est définie comme toute modification apportée aux éléments produits à l'appui de la demande d'autorisation tels qu'ils se présentaient au moment de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ou à la suite des modifications déjà approuvées, pour autant que ne soit pas requise l'introduction d'une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article R.5121J41J1. [41]

Ci-dessus un tableau résumant les différents types de variations

Tableau II.3 : Les types de variations

Variations	Type de modification	Exemple	Délai de réponse
Mineure type IA	Modification administrative ou technique qui nécessite une notification* mais pas d'évaluation technique.	Changement de coordonnées du titulaire de l'AMM suppression d'un site de fabrication.	Demande acceptée ou refusée au 14eme jour
Mineure type IB	Modification qui nécessite une notification* et une évaluation technique.	Changement au niveau du procédé de fabrication du PA ou remplacement d'un excipient par un excipient comparable.	Demande acceptée ou refusée dans un délai de 30 à 60 jours. Délai repoussé en cas de demande de complément d'information
Majeure type II	Modification qui nécessite une notification incluant un rapport d'expert, une évaluation technique et une autorisation.	Ajout fabricant substance active utilisant DMF ou actualisation dossier pharmaceutique.	Demande acceptée ou refusée dans un délai de 90 jours.

## CHAPITRE III : GÉNÉRALITÉS SUR LES SYSTEMES EXPERTS

### III.1. L'intelligence artificielle IA

#### III.1.1. Définition

L'intelligence artificielle peut être définie comme la science de la simulation des processus cognitifs. Ces processus comprennent :

- L'acquisition des connaissances,
- L'archivage des connaissances,
- L'application des connaissances.[42]

On distingue entre connaissances procédurales, qui sont indépendantes du domaine d'application, et connaissances spécifiques d'un domaine d'application. On cherche à séparer explicitement ces deux types de connaissances dans les systèmes intelligents, afin de permettre une transmission de la connaissance procédurale d'un domaine à un autre. [42]

#### III.1.2. Domaine d'application de l'IA

##### A. Le traitement automatique du langage naturel

On regroupe sous le vocable de traitement automatique du langage naturel (TALN) l'ensemble des recherches et développements visant à modéliser et reproduire, à l'aide de machines, la capacité humaine à produire et à comprendre des énoncés linguistiques dans des buts de communication.[43]

##### B. La traduction automatique

Est un système informatique qui a pour entrer, un texte "t1", ou texte source écrit dans une langue "L1"ou langue d'origine, et n'ayant pas subi d'aménagements spéciaux préalables au traitement automatique qu'il va subir, pour sortie un texte "t2" ou texte traduit écrit dans une langue "L2"ou langue cible, tel qu'il n'ait pas à subir de transformations pour être reconnu par les utilisateurs comme une traduction du texte t1.[44]

### C. La vision par ordinateur

La vision a pour objectif de rendre les machines indépendantes de l'homme dans l'environnement ou sa présence est impossible ou non souhaitée. Elle permet à partir de l'image d'un objet ou d'une scène réelle d'obtenir des données exploitables par une machine. [45]

### D. Les systèmes experts

Un système expert est un logiciel capable de simuler le comportement d'un expert humain effectuant une tâche précise. Le succès de l'intelligence artificielle dans ce domaine est indéniable, dû au caractère ciblé de l'activité qu'on lui demande de simuler. [46]

## III.2. Les systèmes experts

### III.2.1. Définition

Selon la définition proposée par J.C. Pomerol, un système expert est un outil informatique d'intelligence artificielle, conçu pour simuler le savoir-faire d'un spécialiste, dans un domaine précis et bien délimité, grâce à l'exploitation d'un certain nombre de connaissances fournies explicitement par des experts du domaine. Il permet de **modéliser** le raisonnement d'un expert, de manipuler des connaissances sous une forme déclarative, d'en faciliter l'acquisition, la modification et la mise à jour et de produire des explications sur la façon dont sont obtenus les résultats d'une expertise.[47]

### III.2.2. Structure d'un système expert

L'architecture d'un système expert typique est montrée la figure suivante :

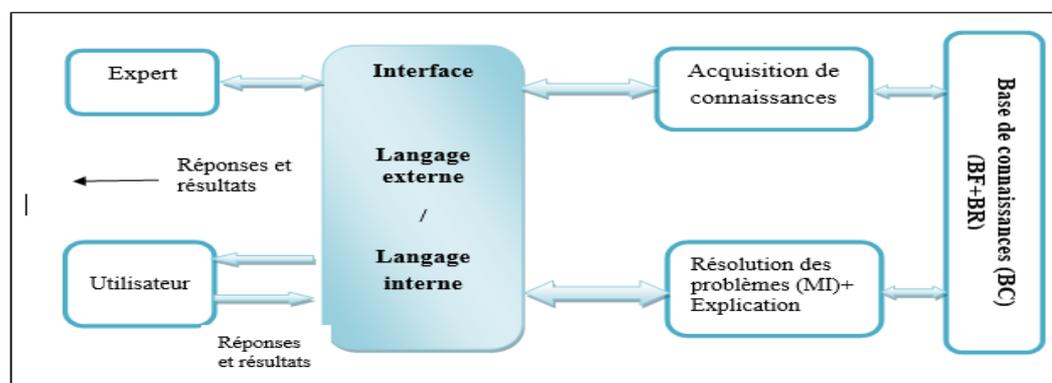


Figure III.1 : Architecture d'un système expert

Un système expert est composé de :

- a. L'interface utilisateur : Elle permet aux utilisateurs de consulter le système pour résoudre un problème donné du domaine d'expertise.[48]
- b. La base de connaissance : contient les connaissances concernant la résolution du problème et dispose des deux bases suivantes :
  - La Base de Faits (BF) : est l'une des entrées d'un moteur d'inférence. Elle contient les connaissances représentant des états considérés comme prouvés. C'est la mémoire de travail du SE. Elle est variable au cours de l'exécution et vidée lorsque l'exécution est terminée. Les faits peuvent prendre des formes plus ou moins complexes.[49]
  - La Base de Règles (BR) : La base de règles contient les connaissances expertes, c'est à- dire qu'elles représentent les raisonnements effectués par un expert. Elles sont appelées les unes à la suite des autres afin de créer des enchaînements de raisonnements. Tous ces raisonnements peuvent être représentés sous la forme de règles de production du type « Si condition alors action ». Toutefois, cette représentation peut varier suivant le contexte de l'application.
- c. Le module d'explication : permet au système expert d'expliquer son raisonnement.

### III.2.3. Le moteur d'inférence

Un moteur d'inférence permet de conduire des raisonnements logiques en utilisant conjointement la base de faits et la base de règles. Selon différentes stratégies, le moteur d'inférence utilise des règles, les interprète, les enchaîne jusqu'à arriver à un état représentant une condition d'arrêt. Ces dernières dépendent du moteur et de la base de connaissances implémentée. En général, l'exécution de règles par le moteur d'inférence influe sur l'état des faits et éventuellement sur les autres règles. Un moteur d'inférence peut exécuter des règles, [50] suivants différentes méthodes d'invocation :

- Chainage avant : Un moteur d'inférence fonctionne dans ce mode lorsqu'il part d'un fait que l'on souhaite établir, qu'il recherche toutes les règles qui concluent sur ce fait, qu'il établit la liste des faits qu'il suffit de prouver pour qu'elles puissent se déclencher puis qu'il applique récursivement le même mécanisme aux autres faits contenus dans cette liste.

- Chainage arrière : Un moteur d'inférence fonctionne dans ce mode lorsqu'il part d'un fait que l'on souhaite établir, qu'il recherche toutes les règles qui concluent sur ce fait, qu'il établit la liste des faits qu'il suffit de prouver pour qu'elles puissent se déclencher puis qu'il applique récursivement le même mécanisme aux autres faits contenus dans cette liste.
- Chainage mixte : Le chaînage mixte est une extension du chaînage arrière qui supplante ce dernier car il pallie à un problème qu'il pose. En effet le chaînage arrière pose le problème du retard à l'évaluation. Lorsque l'on évalue un but par chaînage arrière, l'évaluation peut conduire à des conclusions sur d'autres attributs, qui ne sont pas faites et pour lesquelles d'autres procédures de chaînage arrière sont inutilement invoquées.
- De là l'idée de combiner le chaînage arrière, inefficace à lui seul, à du chaînage avant. Ainsi après chaque évaluation d'une prémisse de règle, une propagation en avant de cette évaluation est faite pour tirer l'ensemble des conclusions qu'il est possible d'en tirer.
- Chainage bidirectionnel : Alternance de chaînage avant et arrière, mais jamais l'utilisation des deux à la fois.

### III.2.4. Domaine d'application des SE

Informatique, biologie, médecine, mathématique, géologie, chimie, pharma...etc.

#### ➤ Quelques exemples des systèmes experts

- Les SE et la science analytique : ces derniers ont été largement appliqués dans de nombreuses branches de la science analytique, et dans un certain nombre de cas notables (impliquant généralement l'élucidation de la structure moléculaire à partir de données spectroscopiques), ces applications ont conduit au développement de la technologie. Outre la spectroscopie organique et moléculaire, des systèmes automatisés d'interprétation spectrale ont également été développés pour la diffraction des rayons X, la fluorescence des rayons X et, en tant que conseillers pour l'optimisation des instruments, pour la spectrométrie d'absorption atomique. [51]
- Analyse du SE des tomogrammes de perfusion : Un exemple de la puissance des systèmes experts se trouve dans un système expert appelé PERFEX (Garcia *et al.*, 1995), qui a été développé pour aider au diagnostic de la maladie coronarienne à

partir des distributions myocardiques 3D du thallium-201. Ce type d'approche a le potentiel de standardiser le processus d'interprétation des images. [52]

➤ Application des systèmes experts dans l'industrie pharmaceutique

Il existe plusieurs systèmes experts qui ont été développés pour fournir une assistance dans le processus de formulation des produits pharmaceutiques.

Ces systèmes peuvent suggérer les excipients appropriés requis pour la formulation, tant sur le plan qualitatif que quantitatif, en fonction des propriétés physicochimiques du principe actif et des caractéristiques souhaitées de la formulation. [53]

- Zeneca system

Zeneca system est un système expert développé par le laboratoire ASTRAZENECA (UK), pour fournir une assistance dans la conception des formulations des comprimés. Le système permet de sélectionner les ingrédients appropriés et leurs proportions ainsi que le poids du comprimé selon les propriétés physico-chimique et mécanique du PA. Il permet aussi d'optimiser la formulation après avoir testé les comprimés fabriqués, ainsi il peut suggérer des changements dans la formulation initiale dans les proportions des excipients si y'avait des problèmes présents dans la formulation initiale. [53]

- Le système expert SEDEM

Le système SEDEM est utilisé dans les études de préformulation, il a la capacité de prédire si le médicament est adapté à la compression, ce système fournit le profil physique du PA et des excipients destinés à utiliser dans la formulation du médicament et suggère leur aptitude à la compression directe. En outre, il peut suggérer les améliorations à apporter aux paramètres afin d'accroître la compressibilité des substances de la substance dans la formulation du médicament et il peut également suggérer quantitativement le nombre d'excipients appropriés afin de fournir une meilleure compressibilité du médicament. [53]

### III.2.5. Processus de développement d'un système expert

Le développement d'un SE peut être décomposé en cinq étapes :

- 1) Détermination des exigences du système : avant de procéder au développement du SE, on doit connaître et identifier les besoins et la problématique. Cette étape est primordiale pour être en mesure de livrer un système qui répond aux attentes et au besoin.

- 2) Acquisition des connaissances : c'est l'étape la plus cruciale car elle formera le cœur du système. Pour réaliser cette étape on fait appel au principe de l'ingénierie de connaissance, qui implique l'intégration du savoir dans un système informatique à l'aide des méthodes, langages et des outils spécialisés afin de résoudre des problèmes complexes nécessitant un haut niveau d'expertise.
- 3) Développement des composants : le système est divisé en trois composants interface utilisateur, moteur d'inférence, outil de connexion à une base de données. Durant cette étape, un choix technologique s'impose selon la situation et les besoins.
- 4) Réalisation des tests de validation : la validation du SE s'effectue avec des experts du domaine pour s'assurer que ce dernier est fiable et représente fidèlement la réalité.

Il est important de présenter différentes situations pour voir la réaction du système.

- 5) Rédaction des procédures de maintenance et la documentation : la rédaction doit être claire et précise afin de faciliter la maintenance de la base de connaissance et pour être facilement interprétable par les utilisateurs du système.

### III.2.6. La représentation des connaissances

La représentation des connaissances désigne un ensemble d'outils et de procédés destinés d'une part à représenter et d'autre part à organiser le savoir humain pour l'utiliser et le partager. Les connaissances n'ont jamais été, et ne sont toujours pas, systématiquement représentées par des mots et des phrases. Plusieurs formalismes sont utilisés :[54]

- La logique avec le calcul des prédicats d'ordre 0 ou 1 ou intermédiaire (0+) ;
  - Les logiques non classiques (flou, possibilités, ...) ;
  - Les règles (déduction, réécritures, actions conditionnelles, ...) ;
  - Le formalisme objet (objets, classes, instances, propriétés, héritage).[55]
- Sortes de connaissances
- Déclarative : expression symbolique (abstraite) d'une compétence.  
Utilisé pour communiquer et pour raisonner sur des connaissances.
  - Procédurale : expression "compilée" d'une compétence.

Utilisé pour optimiser le temps d'exécution.

- Réactive : association "stimuli" - "Réponse". [56]

Une autre distinction est la connaissance "superficielle" et connaissance "profonde"

Connaissance profonde : un modèle permettant le raisonnement par simulation

Superficielle : une expression symbolique des associations des faits permettant un raisonnement "abstrait".

La plupart des systèmes experts fonctionnent avec une connaissance « superficielle »

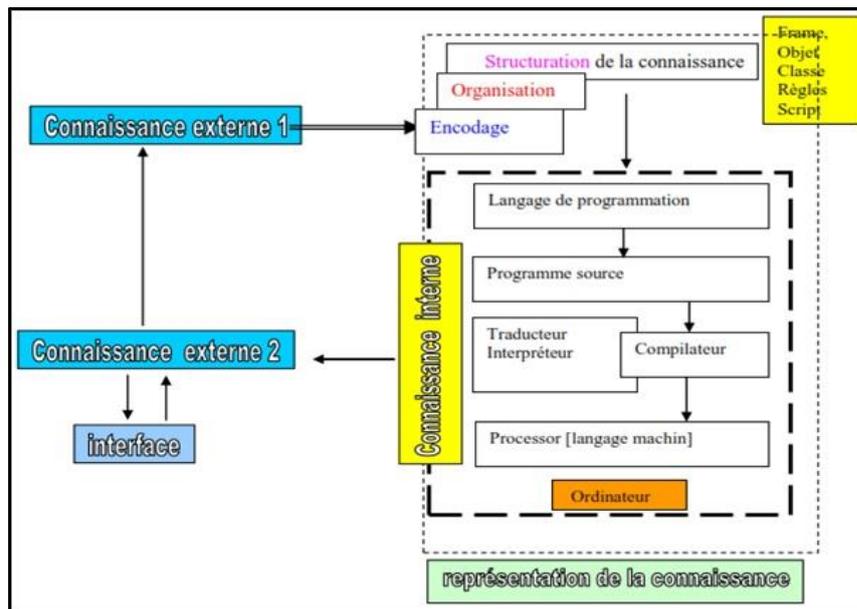


Figure III.2: La représentation des connaissances

## **CHAPITRE IV : MATERIELS ET METHODES**

### **APPROCHE DE GESTION DES CHANGEMENTS PAR UN SYSTEME EXPERT**

#### **IV.1. La maitrise des changements au niveau du laboratoire EL-HIKMA**

Ce travail est basé sur des cas réel rencontré lors de notre stage de fin d'études au niveau du laboratoire HIKMA pharmaceuticals

Hikma Pharmaceuticals est une société pharmaceutique basée en Jordanie, spécialisée dans les médicaments génériques et dont le siège est à Londres. C'est donc une société mondiale qui exerce des activités locales en Algérie depuis 1994. Il utilise sa vision unique pour transformer les progrès scientifiques en solutions révolutionnaires et innovantes pour la vie des gens à travers le pays.

En Algérie, HIKMA a 4 usines :

- Hikma de Staoueli : pour la fabrication de formulation générale, c'est une usine a multiproduits.
- Dar El-Arabia (Rahmania) : pour la fabrication de pénicilline.
- Hikma pharma de Baba Ali : pour la fabrication des céphalosporines
- Hikma pharma de Staoueli : pour la fabrication des médicaments d'oncologie.

#### 1) Domaine d'application de la procédure maitrise des changements HPA

La procédure change control a pour but la description du process et des responsabilités liés à la gestion des changements qui peuvent avoir un impact sur la qualité du produit, la conformité règlementaire, les aspects santé, sécurité et environnement.

Elle est applicable à tous les changements pouvant impacter le statut validé ou qualifié des équipements, installations et processus au niveau du site HIKMA PHARMA ALGERIE notant :

- Changement d'équipements et disposition d'installations.
- Changement de fournisseur, matière première, méthodes d'analyse, produit intermédiaires et articles de conditionnements.

- Changement du process (taille du lot, paramètres d'équipements, formulation ...etc.).
- Changement d'utilités (eau purifié, air comprimé, azote, systèmes de vapeurs...etc.).
- Changement du contrôle environnemental HVAC (ventilateurs, filtres HEPA, systèmes de contrôle, vérifications des particules...etc.).
- Changement des système informatisés.
- Changement de documentation.
- Dans certains cas les modifications ne nécessitent pas l'application d'un change control, toute fois ces changements doivent être documentés de manière approuvée :
  - Remplacement de pièces ou d'équipement identiques à ceux remplacés.
  - Transfert des équipements.
  - Formation des employés.
- Dans le cas où le changement n'est pas programmé et s'il s'agit d'un changement d'équipement, installation ou utilité (système validé), le département concerné par cette modification notifie le service maintenance et ce dernier informera la validation qui décidera la nécessité ou pas de la calibration ou requalification (change control nécessaire ou non) et l'assurance qualité est chargée de l'approbation du changement pour prendre les mesures appropriées du point de vue qualité. Si le système appartient à la zone de fabrication le changement devrait être approuvé par l'assurance qualité et si le système appartient au contrôle qualité/ assurance qualité il devrait être approuvé par le contrôle qualité.
- Dans le cas ou le changement est planifié, l'initiateur du changement doit informer le comité de maitrise des changements afin d'évaluer et définir les actions à mettre en place par les différents départements.

## 2) Evaluation des changements

Pendant 3 ans 35 demandes de changements ont été traités, ce qui représente en moyenne 11 changements par an. Le nombre de changements est stable.

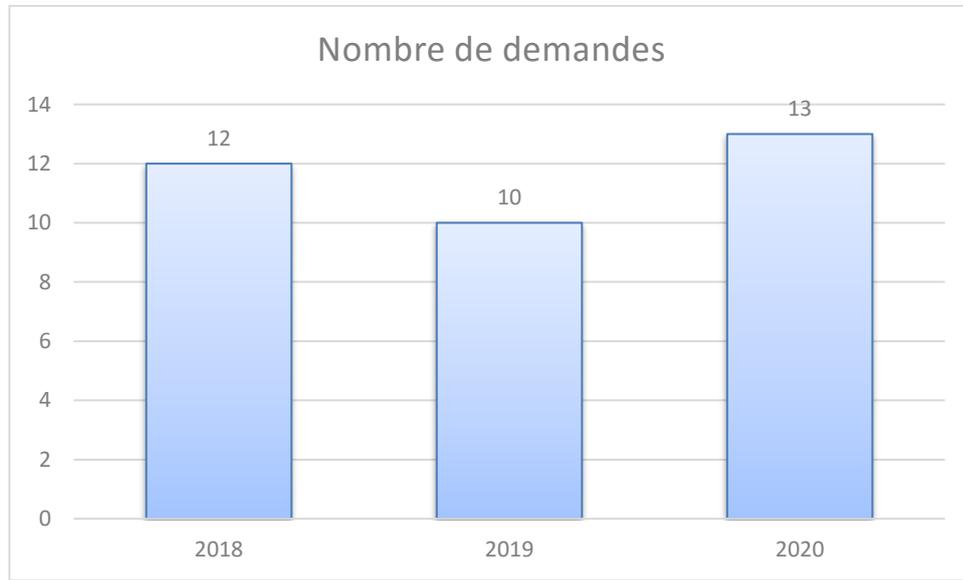


Figure IV.1: Répartition nombre de demandes par année entre 2018 et 2020.

Si on étudie les 35 demandes de change control ouvertes entre le 01/01/2018 et le 31/12/2020, le département qui a le plus grand nombre de demandes (29% des demandes) est le département de production (Figure IV.2).

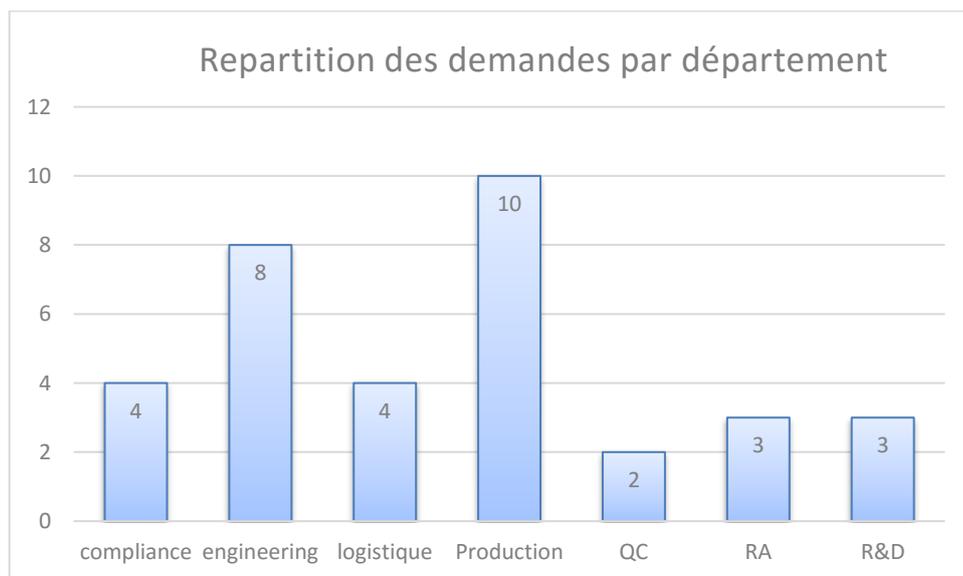


Figure IV.2: Répartition des demandes par département.

### 3) Processus de change control

#### ➤ La demande

Le département concerné par le changement informe le département validation pour la création de la demande du change control.

#### ➤ Enregistrement de la demande de changement

La demande de changement est renseignée par l'initiateur est transmise accompagnée de toute la documentation requise au département validation.

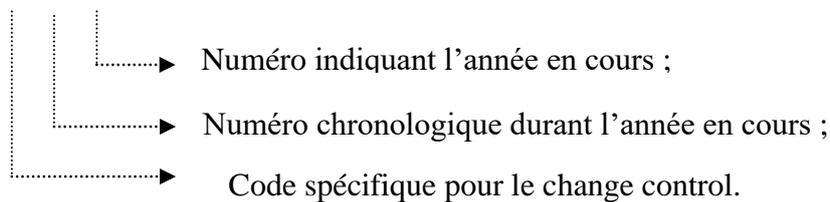
**NB :** En cas de manque d'information ou de documents supports, la demande est retournée au demandeur pour le complément d'informations

Le département validation attribue un N° de code unique, le N° du CC est reporté sur la demande.

Un code unique indiquant l'ordre de toutes les demandes de change control initiées durant l'année.

Ce code est attribué comme suite :

**CC-00-000**



#### ➤ Analyse de la demande

Avant implémentation de tout changement, il doit être évalué par le comité maîtrise de changements afin de mesurer les impacts potentiels direct ou indirect sur la qualité de produit et sur la conformité par rapport à la réglementation. Le comité d'évaluation est constitué d'experts provenant de différents départements (détaillés en annexe I) dont chacun apporte son expertise vis-à-vis le changement pour évaluer son importance et son acceptation.

#### ➤ Mise en place d'un plan d'action

Une fois le plan d'action est validé par le comité de change control, des actions à mettre en place sont définies :

- Le système dans lequel s'inscrit l'action ;

- Le responsable de l'action ;
- La nature de l'action, les conditions de réalisations et la date limite.
  - Approbation du plan d'action

Le comité maîtrise des changements est responsable de l'approbation des actions

- La réalisation des actions

Chaque responsable de département concerné met en œuvre dans son service les actions définies.

- Clôture du Change Control

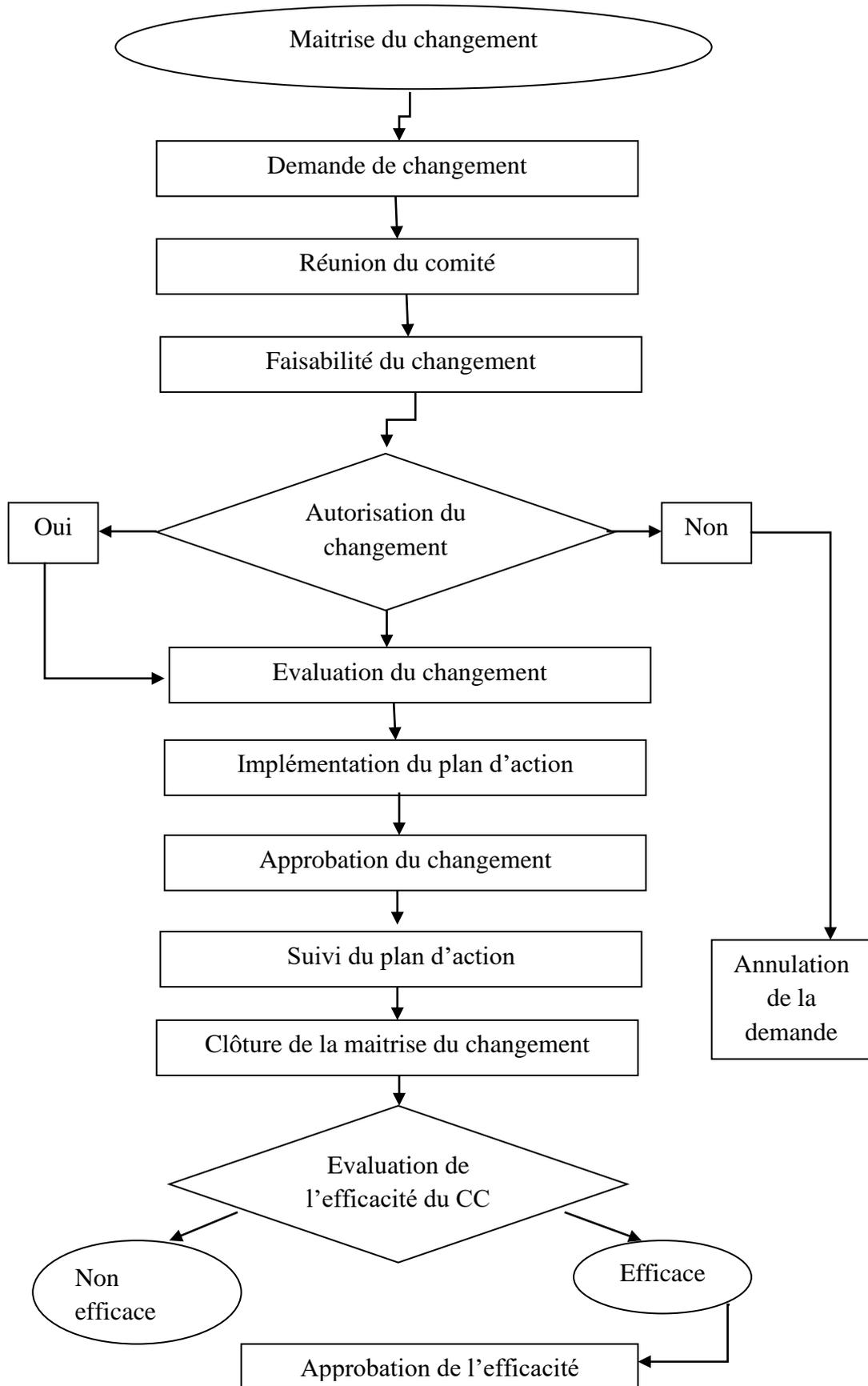
La demande de changement est clôturée par le chargé de gestion des Change Control (validation), après réception de toutes les évidences de clôture.

L'approbation AQ et le département demandeur est obligatoire pour tous les Changements. Cas des changements avec impact réglementaire, le département affaire réglementaire doit aussi approuver la clôture de CC.

L'examen de l'implémentation d'un changement et de la clôture doit être documenté.

- Logigramme

La maîtrise des changements est composée de 11 étapes et peut être représentée par le logigramme ci-dessous :



**Figure IV.3 :** Logigramme de gestion des change control

## IV.2. Estimation du risque [57]

L'analyse de risque permet de prendre une décision relative de manière éclairée, raisonnée et adaptée en tenant compte des contraintes et des risques spécifiques à chaque changement. Cette analyse de risque permet de conserver la traçabilité de la prise de décision.

Les paramètres de probabilité, sévérité et détectabilité doivent être identifiés pour chaque risque.

L'analyse des risques doit répondre aux questions suivantes :

- Quelle est la probabilité que quelque chose tourne mal ?
- Quelles pourraient être les conséquences ?

A) Fréquence de probabilité [P]

La probabilité qu'un événement indésirable se produise et mesurer sur une échelle relative selon le tableau suivant :

Tableau IV.1 : Directives pour l'évaluation de la probabilité.

<b>Evaluation</b>	<b>Probabilité</b>	<b>Description</b>
<b>5</b>	<b>Probable</b>	Il y a une probabilité réglementaire 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 pour cent transaction)
<b>4</b>	<b>Fréquent</b>	Il y a une probabilité réglementaire 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 pour cinq cent transactions)
<b>3</b>	<b>Occasionnelle</b>	Il y a une probabilité réglementaire 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 pour mille transactions)
<b>2</b>	<b>Faible probabilité</b>	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 pour cinq mille transactions)
<b>1</b>	<b>Rare</b>	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 pour dix mille transactions)

B) 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 et l'intégrité des données l'impact de la conséquence est exprimé sur une échelle jugé approprié élevé à faible selon le tableau suivant :

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

Classement	Sévérité	Description
5	Catastrophique	1-médicale : l'effet du mode de défaillance peut entraîner la mort ou des blessures potentiellement mortelle 2- impacte réglementaire important (par exemple, lettre d'avertissement, non-obtention de l'approbation pour expédier le produit de 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 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 détecté lors de l'inspection 2- Retraitement par lot avec impacte heure-homme, et investigation qui en résulte. 3- Impacte réglementaire possible ; observations d'inspection réglementaire sans impacte significatif sur l'usine
2	Mineure	1- la qualité du produit est affectée, mais l'effet du de défaillance entraine des attributs de défauts esthétiques 2- Défauts cosmétique constatés lors de l'inspection : le risque est considéré comme acceptable. 3- Impacte possible sur le rondement, l'efficacité de fabrication 4- Déviation peut être fermé sans aucune investigation
1	Négligeable	1- Le risque est considéré comme acceptable. La fonctionnalité et la qualité du produit sont intactes 2-Médical : la fonctionnalité de produit est intacte, aucun impact sur la santé/sécurité du patient.

➤ Classification du risque

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 la sévérité [S] donc le risque varie de :

Tableau IV.3: Classification du risque

Probabilité \ Sévérité	1- Rare	2-Faible probabilité	3- Occasionnel	4- Fréquent	5-Fort 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 ( $P \times S = C$ ) donne une indication de l'impact sur la qualité du produit ou l'intégrité des données :

- **Le niveau 1 : (C=15 jusqu'à 25)** signifie que la probabilité de cette défaillance semble élever 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 de travail.
- **Le niveau 2 : (C= 4 jusqu'à 12)** signifie que l'impact sur la qualité du produit ou sur l'intégrité des données, sécurité des patients est modéré. Contrôles des risques 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 jusqu'à 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.

C) Probabilité de détection (défectabilité)

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 que le 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 IV.4: Directive pour l'évaluation de la détection.

<b>Rating</b>	<b>Détection</b>	<b>Description</b>
<b>1</b>	<b>Élevée</b>	100% de confiance, le contrôle empêchera presque certainement une cause de défaillance ou détectera un mode un mode de défaillance, il existe un dispositif de détection faible utilisé en permanence sur le système pour la mesure directe des paramètres et conduit à l'activation d'alarme ou un système automatique (sécurisé)
<b>2</b>	<b>Modérée</b>	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 on ligne mais sans alarme et sans système automatique. (Suffisamment sécurisé).
<b>3</b>	<b>Faible</b>	Les contrôles peuvent détecter une cause de défaillance ou un mode de défaillance, il existe une procédure de détection faible systématiquement utilisé lors du fonctionnement du système mais donne des informations/résultats retardés ou il y a un appareil de mesure indirecte mais sans alarme et sans système automatique. (Insuffisamment sécurisée).
<b>4</b>	<b>Très faible</b>	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).
<b>5</b>	<b>Aucun contrôle</b>	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).

➤ 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 (tableau ci-dessous)

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 IV.5: Classification de RPN

			← Probabilité de détection →				
			5	4	3	2	1
<b>Classification de Priorité du risque (C=P×S)</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

Tableau IV.6: Classement de la RPN

RPN	Risk level	S*P*D Evaluation
<b>50-125</b>	<b>Critique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Evaluation l'efficacité des contrôles actuels, cette fonction ou ce composant est critique</li> <li>•Evaluer le besoin de mesure supplémentaire 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 de travail</li> </ul>
<b>30-48</b>	<b>Majeure</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Cette fonction ou ce composant est potentiellement critique est des mesures de validation doivent être prises</li> <li>•Une attention managériale est requise</li> </ul>
<b>&lt;30</b>	<b>Mineur</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>

### **IV.3. Approche de gestion des changements par système expert**

#### ➤ Présentation de Pharmaceutical Change Control Management

PCCM (Pharmaceutical Change Control Management) est un système expert qui a pour objectif de faciliter la gestion des changements au niveau de l'entreprise.

Ce système permet de gérer les différents types de changements industriels notant process, équipement, documentation...etc.

PCCM est utilisé pour :

- La création et suivi de fiche de gestion des changements ;
- La consultation des Change control (les CC ouverts depuis 2018 sont consultables)
- L'extraction des données concernant le CC selon plusieurs critères de tri (date, type, élément...etc.)
- L'évaluation du risque du changement et proposition d'un plan d'action approprié.

## CHAPITRE V : CONCEPTION ET IMPLÉMENTATION DU SYSTÈME

### V.1. Conception du système

#### V.1.1. Présentation de KAPPA-PC

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

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

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

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

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

Les objets peuvent être des classes ou des sous classes. Ils peuvent représenter des choses concrètes.

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

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

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

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

## ➤ Les classes et objets dans Kappa-PC

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

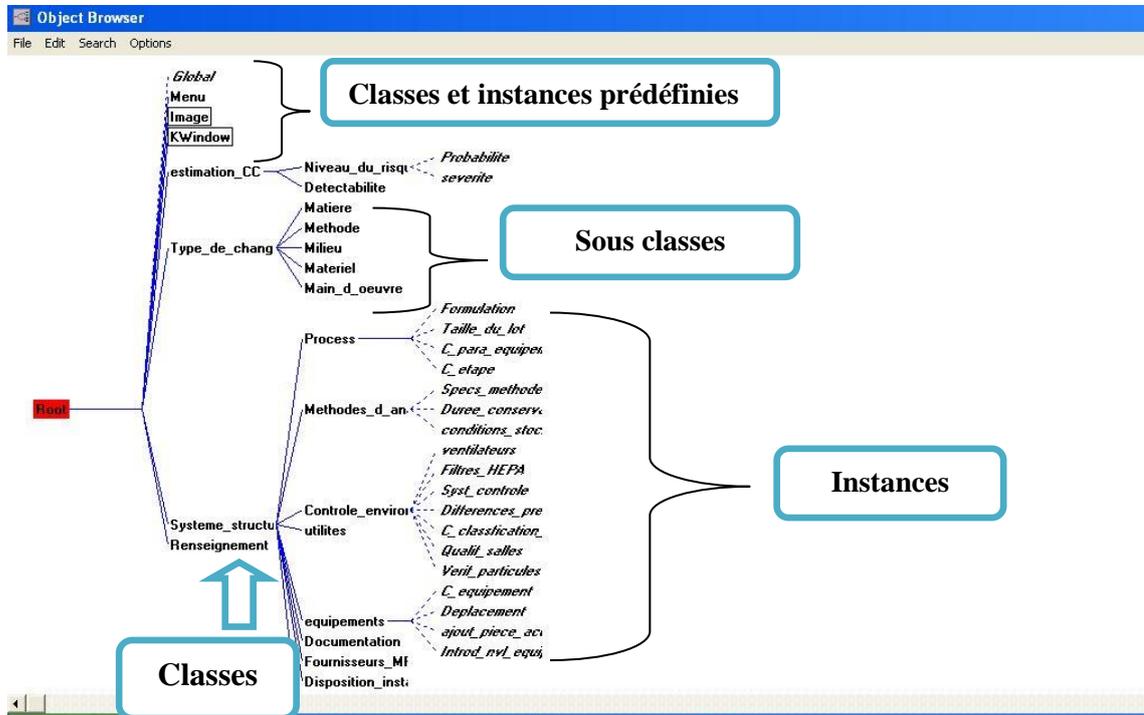


Figure V.1 : Graphe d'héritage des classes et objets du système expert développé.

Dans la figure V.1 toute instance d'objet est schématisée automatiquement par une ligne d'attache en pointillées. Les lignes continues symbolisent une classe ou sous-classe.

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

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

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

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

## ➤ **La représentation de la connaissance dans PCCM**

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

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

Les classes principales de notre système PCCM (Pharmaceutical Change Control Management) sont :

- **Estimation du changement.**
- **Types de changements.**
- **Système structurale.**
- **Renseignement.**

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

➤ La règle

La figure V.2 décrit une règle de production écrite dans KAPPA-PC

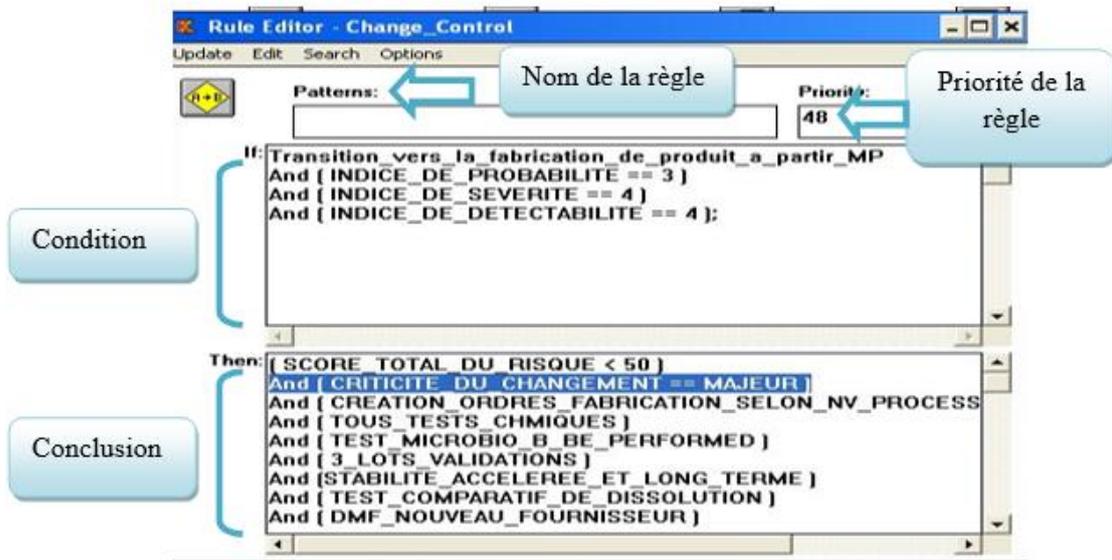


Figure V.2 : règle de changement écrit sur Kappa-pc

➤ Priorité de règle

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

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

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

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

## V.2. Implémentation du système

### V.2.1. Architecture interne du système

Les règles, les fonctions et les méthodes sont invisibles pour l'utilisateur, on les classes dans l'architecture interne du système expert.

Le concepteur du système peut accéder facilement à cette architecture et modifie les règles, fonctions et méthodes selon les besoins de l'utilisateur.

L'architecture interne de notre système PCCM (Pharmaceutical Change Control Management) peut être classée en deux parties :

- Architecture interne du moteur d'inférence de Kappa-pc.
- Architecture interne de notre système PCCM.
- L'architecture interne de PCCM est divisée en 3 volets :
  - Représentation des connaissances par objets et classe d'objets.
  - Diagnostic et vérification.
  - Conseils et solutions.

### V.2.2. Utilisation des méthodes

Le système est considéré comme vide au début comme il est indiqué dans la figure V.1 ce dernier contient que l'ensemble des classes principales que représente le noyau de notre système PCCM. L'intervention de l'utilisateur permet de déclencher des méthodes créant des instances d'objets, ceci permet d'initialiser la base de faits.

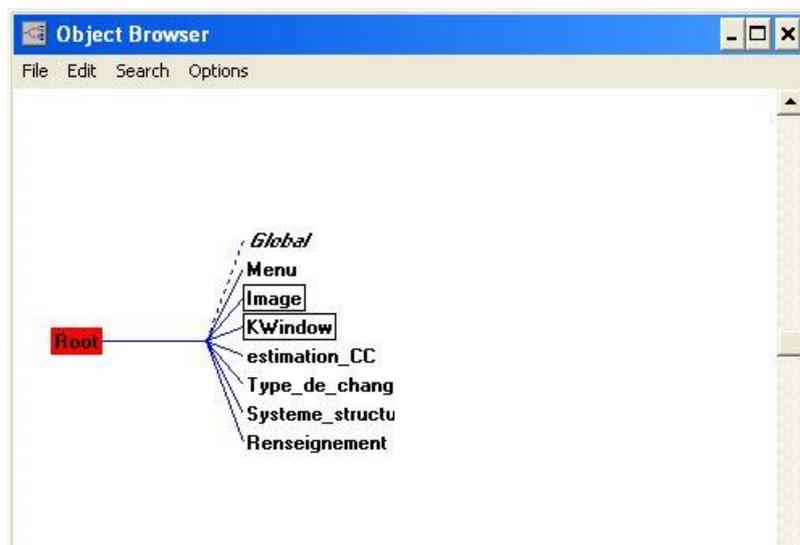


Figure V.3 : Arbre des classes principales avant instantiation

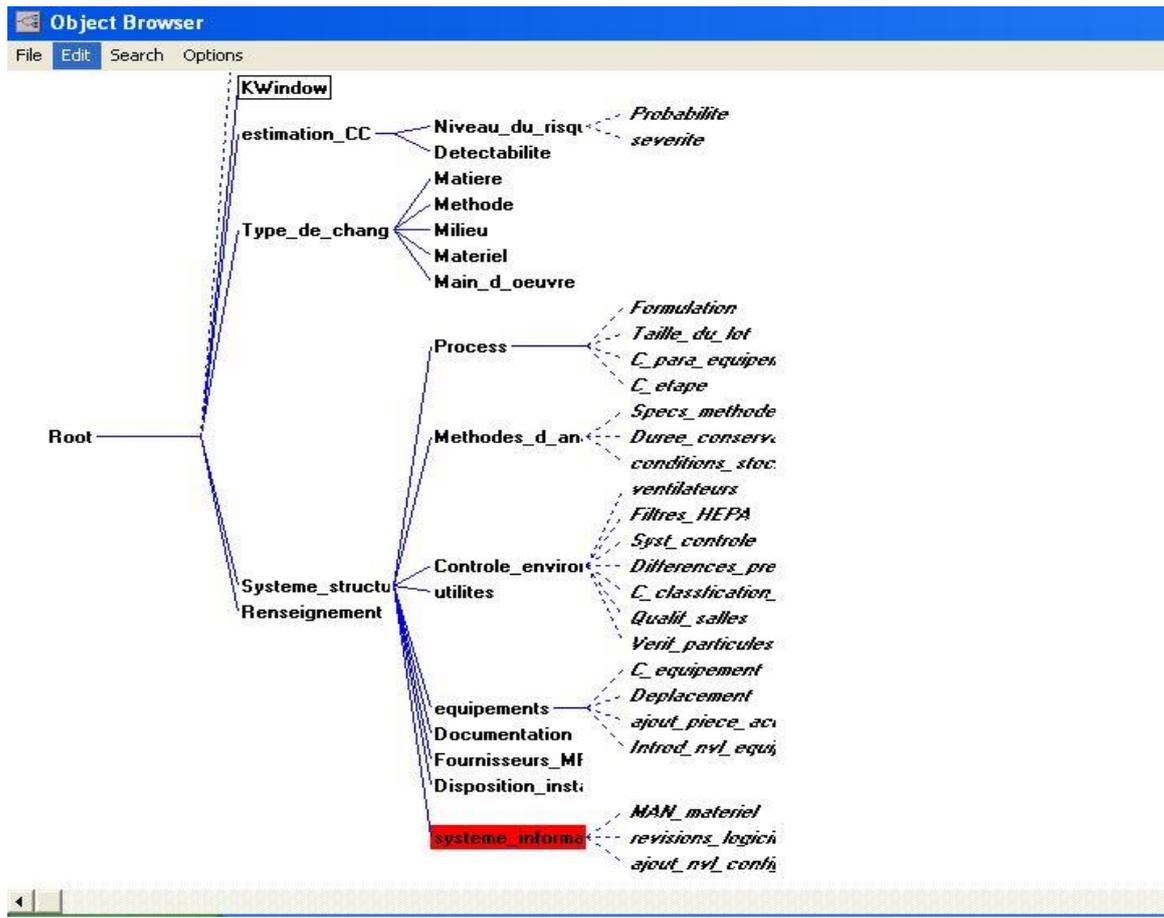


Figure V.4 : Création des instances et des sous classes dans PCCM

### V.2.3. Utilisation des fonctions

Pour kappa-pc une fonction est un programme informatique écrit dans le langage spécifique KAL.

Elles sont utilisées dans les cas suivants :

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

- Un ensemble de règles peut être exploité via une fonction.
- Une fonction peut appeler une autre fonction et ainsi de suite.

On peut dire que le système est un ensemble de fonctions prédéfinies et de fonctions écrites en programmation fonctionnelle KAL

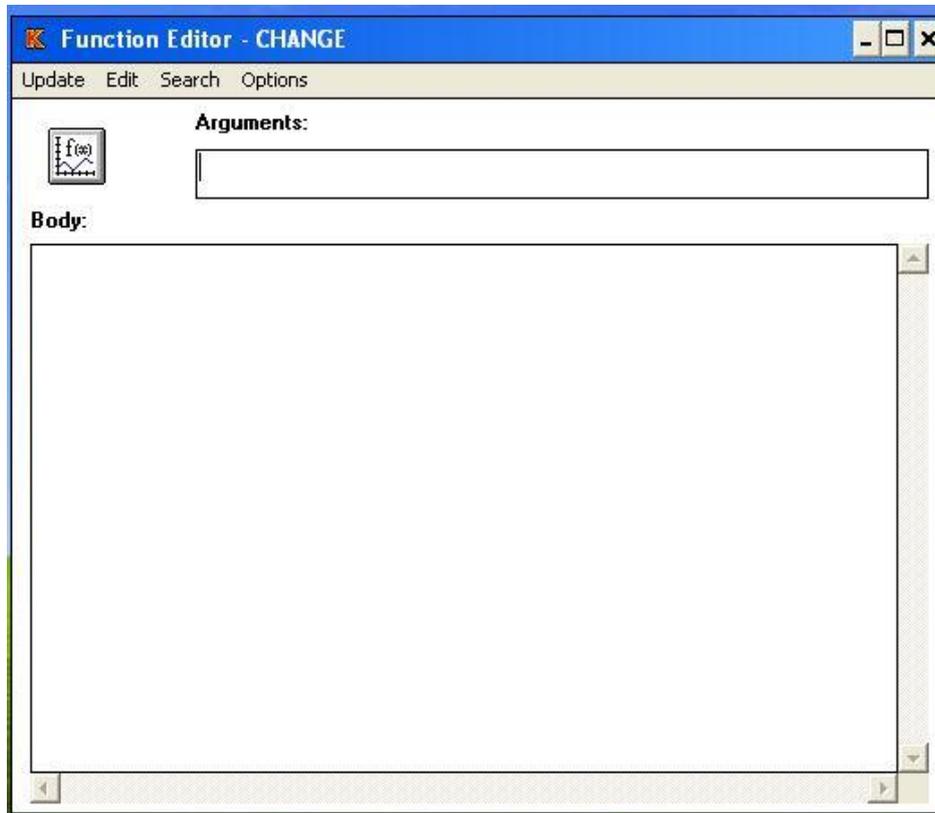


Figure V.5 : Interface de la fonction

#### V.2.4. Fonctionnement de PCCM

Notre système Pharmaceutical Change Control Management « PCCM » se compose de 7 menus principaux et un menu secondaire, chaque menu correspond à une tâche spécifique.

Le premier menu représente le noyau de notre système car grâce à ce dernier l'utilisateur peut commencer l'évaluation. Ce menu permet de gérer la tâche du diagnostic et de coordonner entre les différents menus.

Dans ce menu on trouve un bouton de « se connecter » qui nous permet de commencer l'opération de l'évaluation de la criticité du changement et le bouton « aide ». (Figure V.6.)

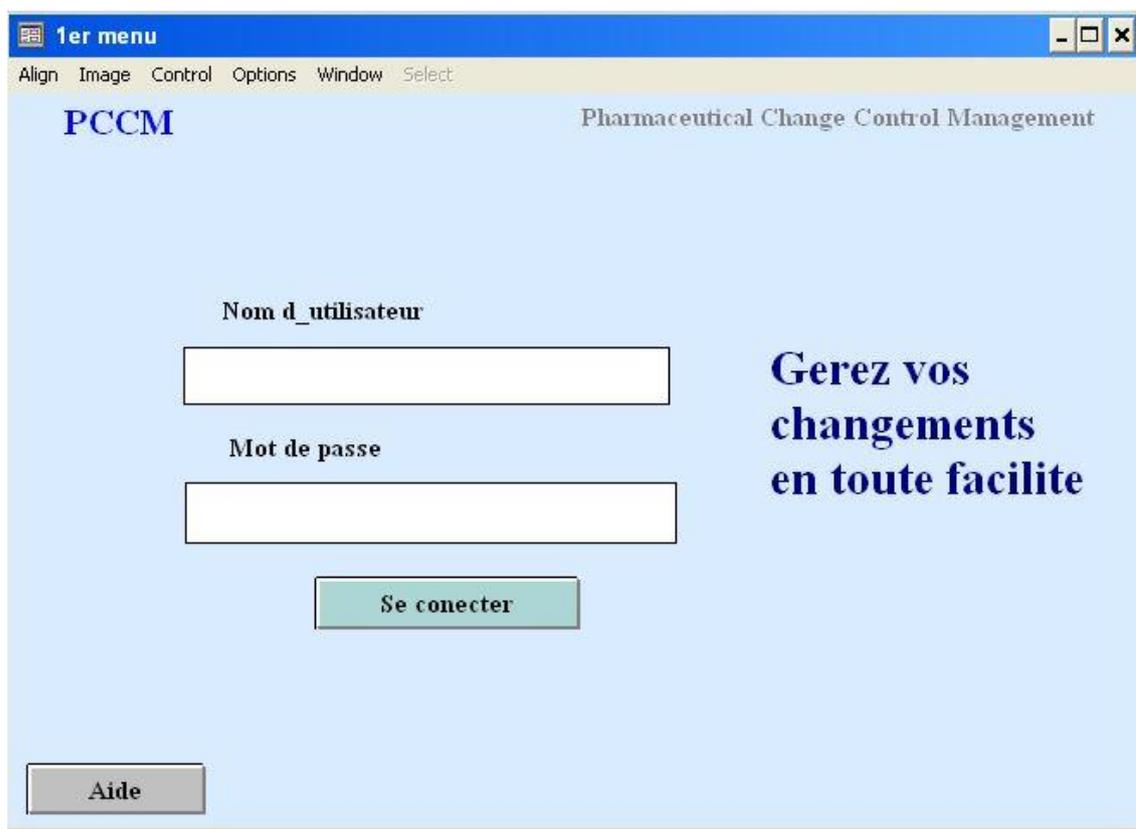


Figure V.6 : Interface du premier menu

Une fois on clique sur le bouton « **se connecter** », le menu « **Identification du Changement** » apparait (Figure V.7), c'est dans ce menu ou l'utilisateur commence à introduire les informations principales du changement (Numéro de série, date, état initial, état final et la raison du changement).

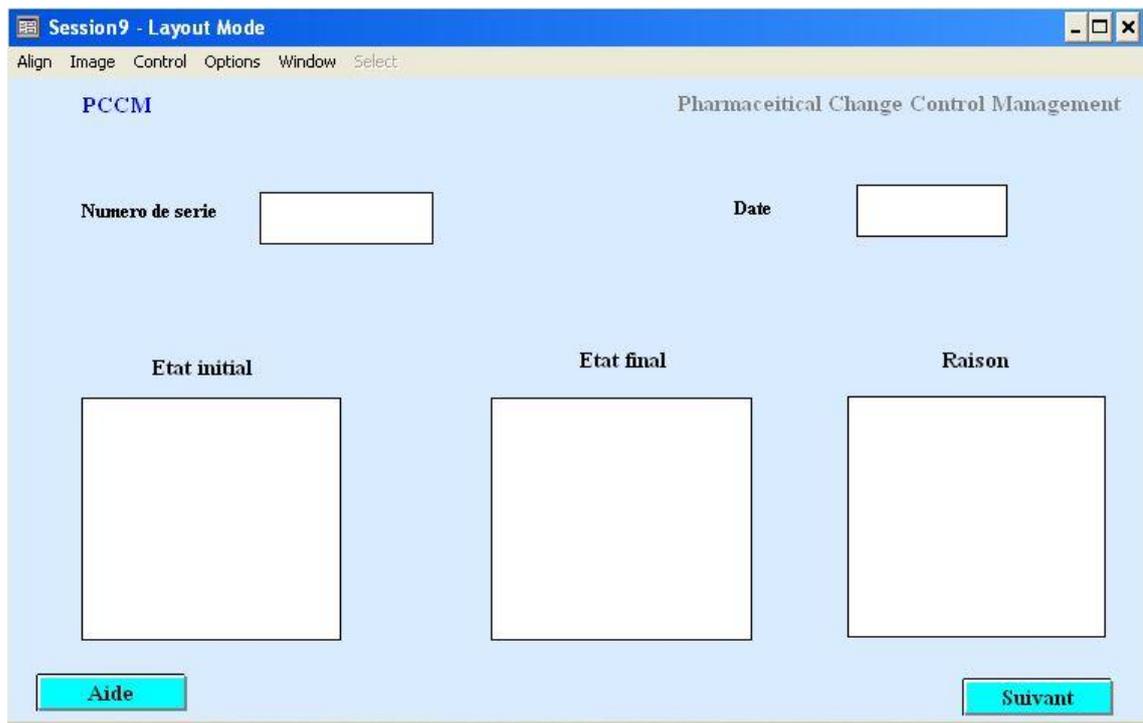


Figure V.7 : Interface de menu identification du changement

Ensuite on clique sur le bouton « **suivant** » le troisième menu apparait, l'utilisateur continu à introduire les informations caractérisant le changement afin de mieux le définir, dans ce menu l'utilisateur introduit le reste d'informations (départements, élément et la planification du change control) (figure V.8).

Dans ce menu et pour quelques données des méthodes peuvent se déclencher, exemple si élément= Produit donc il y a une méthode nommée élément qui se déclenche.

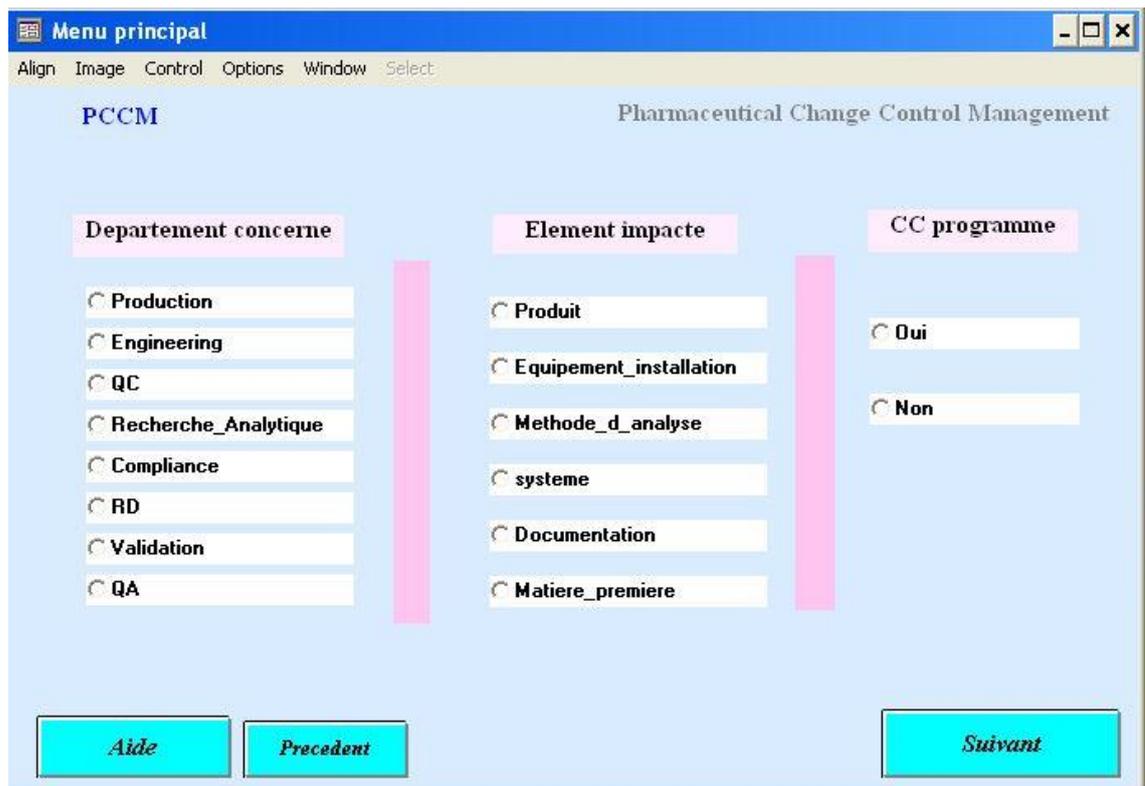


Figure V.8 : Interface du menu identification secondaire du changement

Après avoir défini les informations principales du changement, on clique sur le bouton « Suivant », le menu « Description du Changement » apparaît, l'utilisateur doit sélectionner le type du changement et le sous-type qui convient (Figure V.9).

On clique sur le bouton « suivant », un menu « description de sous type de changement » apparaît, et cela d'après ce que nous avons sélectionné au menu précédent (description du changement), on effectue cette étape afin de bien cibler le changement (Figure V.11).

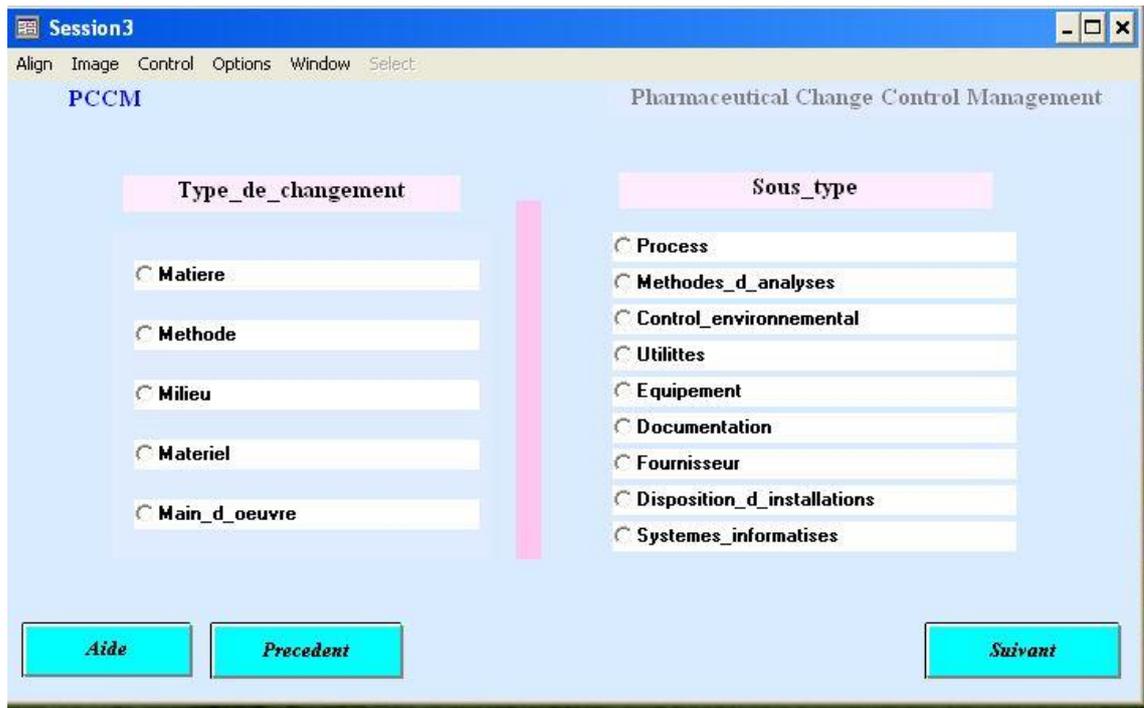


Figure V.9 : Interface de menu description du changement

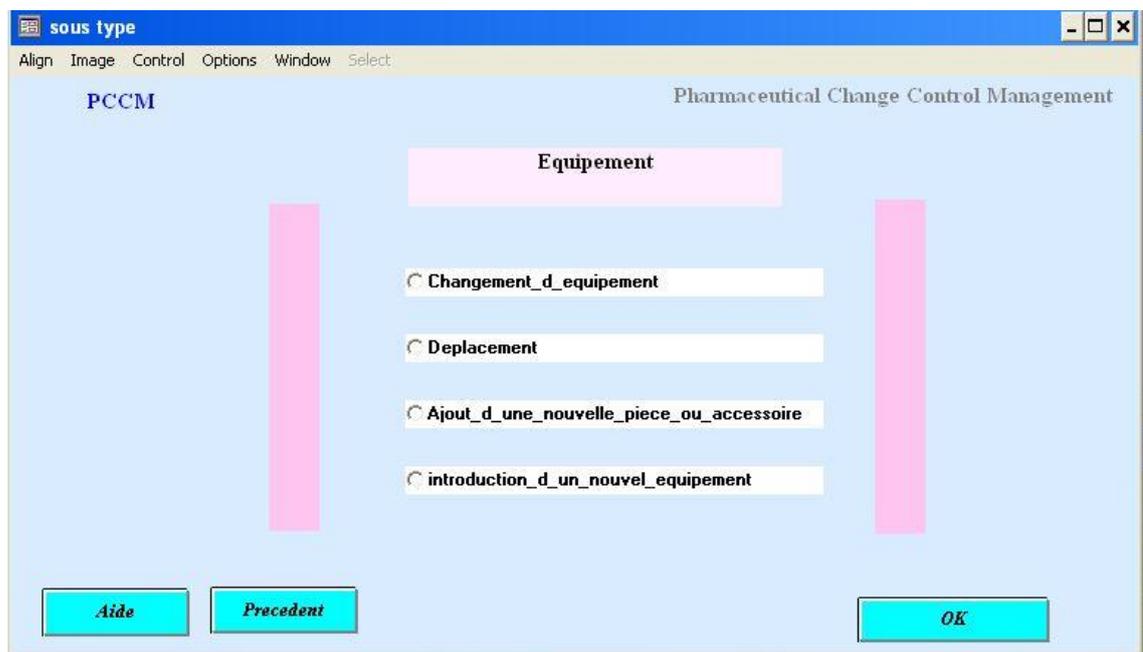


Figure V.10 : Interface de menu description sous type de changement

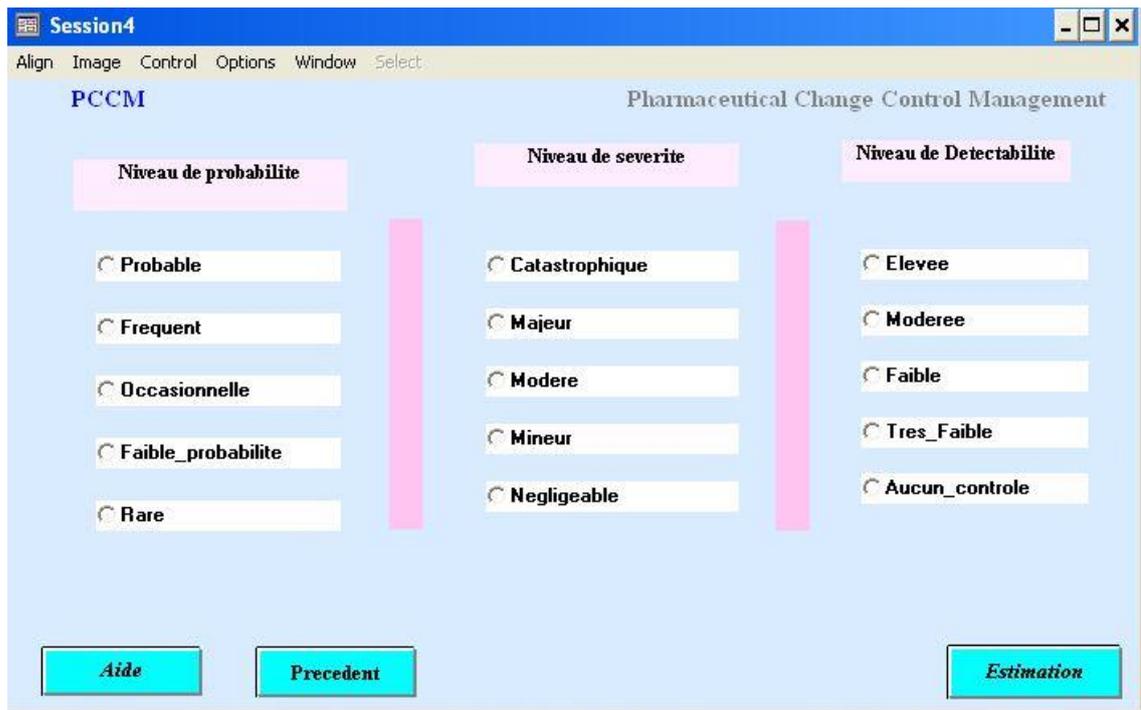


Figure V.11 : Interface de menu Niveau de changement

On clique sur le bouton « OK », le menu « Niveau de changement » apparaît (Figure V.11).

Une fois toutes les données nécessaires pour **l'évaluation de la criticité** du changement sont introduites au système, ce dernier peut aborder la phase diagnostic.

On clique sur le bouton estimation, il apparaît un menu nommé « ESTIMATION »

Ce menu permet de :

- Calculer la probabilité ;
- Calculer la sévérité ;
- Calculer la détectabilité ;
- Calculer le score total du risque ;
- Décider sur l'acceptation du changement ;
- Proposition d'un plan d'action.

Une fois l'estimation est faite, le système affiche les résultats de son évaluation et décide sur l'acceptation du changement et que ce dernier ne présente aucun risque pour l'entreprise (Figure V.12).

**Session6** Pharmaceutical Change Control Management

**Estimation du Changement**

Niveau de probabilité

Niveau de severite

Niveau de Detectabilite

Score total du risque

La criticite du changement

Acceptation du changement

Quitter Precedent Reinitialiser Rapport

Figure V.12 : Interface du menu estimation de la criticité du changement

Ensuite l'utilisateur clique sur le bouton « Rapport », le système affiche le plan d'action proposer et le rapport de l'évaluation comme indiqué dans la figure V.13.

À la fin on clique sur le bouton « Enregistrer » afin d'archiver le plan proposé par notre système.

**rapport** Pharmaceutical Change Control Management

**Rapport d'estimation du changement**

Numero de serie  Element

Date  Departement

**Estimation**

Numero de plan d'action  Plan d'action

Score total du risque

Criticite du changement

Quitter Precedent Enregistrer

Figure V.13 : Interface de menu rapport d'évaluation du changement

### V.3. Exemple applicable

- Change control N°01

Transition vers la fabrication d'un produit X a partir de la matière première sachant qu'avant il a été fabriqué à partir d'un prémix.

Afin d'évaluer la criticité de ce changement par notre système PCCM, on doit passer par les étapes suivantes :

1er menu

Align Image Control Options Window Select:

**PCCM** Pharmaceutical Change Control Management

Nom d'utilisateur

Bencherchali.S

Mot de passe

\*\*\*\*\*

Se connecter

Aide

Gerez vos changements en toute facilite

**Introduction des informations principales pour identifier le changement**

PCCM Pharmaceutical Change Control Management

Numero de serie: \*\*\*\* Date: 03/2021

Etat initial	Etat final	Raison
Produit X fabrique a partir du melange final (premix).	Produit X fabrique a partir des matieres premieres, toutes les etapes de fabrication se font au niveau du HPA.	Transfert tous les produits HIKMA fabriques a partir du melange final a la fabrication a partir de la matiere premiere.

Aide Suivant

2

**Choisir le département, élément, et la planification du changement**

PCCM Pharmaceutical Change Control Management

Align Image Control Options Window Select

Departement concerne	Element impacte	CC programme
<input checked="" type="radio"/> Production <input type="radio"/> Engineering <input type="radio"/> QC <input type="radio"/> Recherche_Analytique <input type="radio"/> Compliance <input type="radio"/> RD <input type="radio"/> Validation <input type="radio"/> QA	<input type="radio"/> Produit <input checked="" type="radio"/> Equipement_installation <input type="radio"/> Methode_d_analyse <input type="radio"/> systeme <input type="radio"/> Documentation <input type="radio"/> Matiere_premiere	<input checked="" type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non

Aide Precedent Suivant

3

**Choix du type et sous type du changement**

PCCM
Pharmaceutical Change Control Management

Type\_de\_changement

- Matiere
- Methode
- Milieu
- Materiel
- Main\_d\_oeuvre

Sous\_type

- Process
- Methodes\_d\_analyses
- Control\_environnemental
- Utiles
- Equipement
- Documentation
- Fournisseur
- Disposition\_d\_installations
- Systemes\_informatises

Aide
Precedent

↓

Suivant

**Choix du type de changement process**

PCCM
Pharmaceutical Change Control Management

Process

- Taille\_du\_lot
- Formulation
- Changement\_parametre\_d\_equipement
- Changement\_d\_etape

Aide
Precedent

5  
↓

OK

Session4

Align Image Control Options Window Select

**PCCM** Pharmaceutical Change Control Management

**Niveau de probabilité**

Probable

Frequent

Occasionnelle

Faible\_probabilite

Rare

**Niveau de severite**

Catastrophique

Majeur

Modere

Mineur

Negligeable

**Niveau de Detectabilite**

Elevee

Moderee

Faible

Tres\_Faible

Aucun\_controle

**6**

Aide Precedent Estimation

Grace a la base de connaissance de notre système, ce dernier va calculer l'indice de probabilité, sévérité, détectabilité.

Session6

Align Image

**PCCM** Pharmaceutical Change Control Management

**Estimation du Changement**

Niveau de probabilité 3

Niveau de severite 4

Niveau de Detectabilite 4

Score total du risque 48

La criticite du changement Majeur

Acceptation du changement Oui

**7**

Quitter Precedent Reinitialiser Rapport

Et a travers une règle donné, PCCM va calculer le score total du risque et donne la criticité et l'acceptance du changement.

rapport

Align Image Control Options Window Select

PCCM Pharmaceutical Change Control Management

**Rapport d'estimation du changement**

Numero de serie: \*\*\*\*

Date: 03/2021

Element: Produit

Departement: Recherche analytique

**Estimation**

Numero de plan d'action: 01

Score total du risque: 48

Criticite du changement: Majeur

Plan d'action:

- Creation des ordres de fabrication selon le nouveau process.
- Effectuer tout les tests chimiques.
- Test microbio B be performed.
- 3 lots de validation et stabilite acceleree et a long terme.
- Test comparatif de dissolution.
- Specification du PA.
- DMF nouveau fournisseur.

8

Quitter Precedent Enregistrer

**Rapport d'évaluation de la criticité du changement clôturé et archivé sur PCCM.**

## CONCLUSION GENERALE

Les systèmes experts et l'intelligence artificielle présentent une voie d'avenir pour l'amélioration continue des performances sur la gestion du processus de fabrication au niveau des laboratoires pharmaceutique, et ceci grâce aux nombreux avantages qu'ils présentent.

L'objectif de ce modeste travail, était de développer un système expert pour évaluer et maîtriser les changements dans l'industrie pharmaceutique, et ça dans le but de mettre en place un outil d'aide à la décision à la portée du comité maîtrise des changements.

Le système Pharmaceutical Change Control Management (PCCM) a été développé à l'aide d'un système expert vide (Shell) kappa pc 2.0, ce dernier admet une représentation de la connaissance en objet et classe d'objets avec règles de production.

La méthodologie présentée dans ce travail repose sur une approche de calcul du niveau de risque en utilisant différents indices.

Ce travail peut être considéré comme une étude de faisabilité d'un système expert afin d'évaluer et maîtriser les changements pour bien choisir le plan d'action approprié.

En perspective, nous recommandons que ce système doit être poursuivi pour affinement de données et pourquoi pas une validation future.

D'autres règles peuvent être introduites au système afin de pouvoir valoriser les actions proposées à savoir : l'approbation du plan d'action proposé, un rapport d'efficacité du changement après six mois de son implémentation et ce dans le but de mettre en évidence l'efficacité de notre système par rapport aux actions qu'il propose.

L'expérience menée ici permet d'affirmer l'intérêt de développer de tel système.

## LISTE DES REFERENCES

- [1] BOUGHRARA. S, « Analyse du cycle de vie environnemental des médicaments », université de M'hamed Bougara-Boumerdes, mémoires du Magister, (2009).
- [2] LAOUISSET. D, Les enjeux de l'industrie pharmaceutique algérienne (2020), EL Watan.com ;
- [3] BOUVERET. T, Assurer le succès de IA pour l'industrie pharmaceutique (2020), A biotech.info
- [4] PIONCHON. P, l'intelligence artificielle et le bridge (1984)
- [5] TARABAH. F, Cours du Master Management de la Qualité, Le concept de la qualité, 2011.
- [6] GIESEN. E (2013). Démarche qualité et norme ISO 9001.Marseille : IRD Editions
- [7] AVENUE. J, Auditeur qualité dans l'industrie pharmaceutique, Fondation groupe dépêche.
- [8] AFNOR. Le management de la qualité en santé - Recueil de normes. AFNOR ; 2000. 505 p.
- [9] Charte qualité, Définition de la charte qualité, Ooreka ENTREPRISE
- [10] Ingénierie de l'Environnement, de la Santé sécurité et de la Qualité en Afrique (IESQA), NOS ACTIVITES DANS LE DOMAINE DE LA QUALITE (2017)
- [11] JOSEE.B, Les bonne pratique de fabrication. Enjeux, défis et application (2010)
- [12] Contexte et mission, La pharmacopée européenne, COUNCIL OF EUROPE PORTAL (2021)
- [13] Quality guidelines –ICH Official web site (Dernière consultation 2021-05-29)
- [14] ISO. ISO 9000 :2015(Fr), Système de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire
- [15] FDA. Request for Quality Metrics Guidance for Industry. 2015.
- [16] EMA relocation updates, communiqué de presse 23/01/2019

- [17] COLLEGE de la médecine générale, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (2018)
- [18] Adim, Agence national du produit pharmaceutique (ANPP), EL-Djazair.com (2020)
- [19] Guide des bonnes pratiques de fabrication – Partie 3 Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication – GESTION DU RISQUE QUALITE ICH Q9
- [20] Norme internationale ISO 31000 :2009 Management du risque. Principes et lignes directrices ISO, 2009 AFNOR
- Cours de Jean Patrick SOTTIEZ – Faculté de pharmacie de Chatenay Malabry-De l'analyse des risques au management des risques - 1
- [21] Gestion des risques de l'entreprise, B. BARTHÉLÉMY, J. Quibel, Techniques de l'ingénieur, ag1100, (2000)
- [22] Pareto-la loi Des 80/20, ESIEF N°12
- [23] GRANGER. R, Utiliser la méthode QQQQCP pour définir un problème, Manager Go (2021)
- [24] Arbres de défaillance, des causes et d'événement, Y. Mortureux, Techniques de l'ingénieur, se4050, (2002)
- [25] Méthode HACCP – Méthode pragmatique, M. Federighi, Techniques de l'Ingénieur, Sl6210, (2009)
- [26] HAZOP, une méthode d'analyse des risques – principe, M. Royer, Techniques de l'Ingénieur, se4031, (2009)
- [27] AMDEC, Y. Mortureux, Techniques de l'ingénieur, se4040, (2005)
- [28] Savoir utiliser le diagramme d'Ishikawa, Manager Go, (2020)
- [29] Comment faire un brainstorming : la méthode, Manager Go, (2020)
- [30] SCHUMACHER A. (2010) - Suivi et amélioration du système de gestion des modifications (Change Control) : Exemple d'un laboratoire pharmaceutique de production à façon.
- [31] Bonne Pratique de Fabrication (2011), Bulletin officiel ;

- [32] The International Conférence on Harmonisation of technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) - Quality Guidelines – Bonne pratique de fabrication applicables aux ingrédients pharmaceutique actifs Q7a. 2016 ;
- [33] The International Conference on Harmonization of technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) - Quality Guidelines – Management Risque Qualité Q9. 2015;
- [34] The international Conference on Harmonization of technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) – Quality Guidelines - considerations techniques et réglementaires pour la gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques Q12. 2019;
- [35] Code of Federal Regulations, part 211: current good manufacturing practice of finished pharmaceuticals, FDA;
- [36] Journal officiel de l'union Européenne C17, du 22.01.2010, lignes directrices sur les modifications mineurs et majeurs ;
- [37] FDA NEWS, The executive Briefing Series from the Food and Drug Administration FDA, strategies for succesful companywide implementation, Pharmaceutical Change Control, 2013;
- [38] Procédure interne HPA, SOP MAITRISE DES CHANGEMENTS, 2018 ;
- [39] Commission S.F.S.T.P., N. Aktogu, S. Detoc, C. Foulon, E. Happe, S. Houdin, et al. Maîtrise des changements. 2003 ;13(6) :468-92 ;
- [40] CARTER. E, Modification du procédé de pelliculage d'un comprimé à libération prolongée dans le cadre d'une sous traitance industrielle, 2018 ;
- [41] Official journal of the European Union, C 223, Volume 56, 2013;
- [42] Andreas NEUMANN Docteur de l'Ecole Nationale des Ponts et Chaussées. Thèse Doctorale : INTRODUCTION D'OUTILS DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE DANS LA PRÉVISION DE PLUIE PAR RADAR, 2007 ;
- [43] Laurent Audibert (LIPN - UMR CNRS 7030) Université Paris 13 – Laboratoire d'Informatique de Paris-Nord (LIPN) 4 novembre 2010
- [44] Frédérique LAB Département de Recherches Linguistiques Université de Paris VII LE BULLETIN DE L'EPI - LA TRADUCTION AUTOMATIQUE - 2009-2010

- [45] Principes des systèmes intelligents livre de Paul Jorion Editions Fayard (23 novembre 2012).
- [46] Réseaux neuronaux : Une introduction accompagnée d'un modèle Java de Jean-Philippe Rennard, 2006 ;
- [47] POMEROL. J-C, BENCHIMOL.G, LEVINE.P, Developing Expert Systems, (December 1987);
- [48] HAMICHE. F, CHIKH.K, conception et implémentation d'un système expert d'aide au diagnostic de pannes d'un pc, université de Bouera (2019) :
- [49] G.F. Luger and W.A. Stubblefield. Artificial Intelligence: Structures and Strategies for Complex Problem Solving. Addition-wesley, 1999.
- [50] Albéric Martel - Romain Bouleis Université de Savoie. MPI-2 les systèmes experts - 2007
- [51] ADAMS.M, Encyclopedia Of Analytical Science, Chemometrics And Statistics/ Expert Systems, ELSEVIER, (2005) ;
- [52] GARCIA. E, FABER.T, COOKE. D, FOLKS.R, Emission Tomography, chapter 24 computer analysis of nuclear cardiology procedures, ELSEVIER, (2004);
- [53] PRAN. K, DEB. O, AL-QUATTAN. M, RAGHU. P, RAKESH.K TEKADE, chapter 19, Application of computer in pharmaceutical product formulation, Dosage form design parameters, EL SEVIER, (2018);
- [54] Daston, Lorraine et Galison, Peter (en), "The Image of Objectivity [archive]", Représentations (en), autumn 1992, no 40, p. 81-128. -Bachimont, Bruno, Engagement sémantique et engagement ontologique : conception et réalisation d'ontologies en ingénierie des connaissances [archive] ; Ingénierie des connaissances : évolutions récentes [archive], 200.
- [55] Dominique Pastre Chercheur à l'université de Paris 5 - livre L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE DEFINITION - HISTORIQUE - DOMAINES – Edition Fayard 2005.
- [56] James L. Crowley Conception de systèmes intelligents : Programmation des Systèmes Experts (2002) ;
- [57] Procedure HPA, SOP risk assessment, 2021;

## ANNEXES

### ANNEXE I : Définition et abréviation


#### 5. DEFINITIONS / ABREVIATIONS

Maîtrise du changement	Programme formalisé par lequel le personnel du département qualifié révise les modifications proposées aux produits, méthodes, procédés, équipements, la disposition des installations, les utilités pour déterminer leur impact potentiel sur l'état de validation et la sécurité.
Changements ou réparations d'urgence	Changements non planifiés et nécessaires afin d'assurer immédiatement la sécurité de l'opérateur et celle des installations et / ou assurer la qualité des produits.
Formulaire de maîtrise du changement	Ce formulaire permet de définir, d'approuver et de documenter tous les changements effectués sur un équipement déjà qualifié, la disposition des installations, les utilités et les contrôles environnementaux. Les informations et la documentation requises pour lancer et contrôler le changement sont identifiées.
Initiateur du changement	C'est l'individu qui a initié le formulaire de la maîtrise du changement.
Comité de maîtrise du changement	<p>Un comité composé de représentants des principales fonctions du site :</p> <p><b>Membres permanents :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- QA/QC Manager.</li> <li>- Initiateur du changement</li> <li>- Validation/Calibration Manager</li> <li>- RD Manager.</li> </ul> <p><b>Membres variables :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Responsable du département initiateur</li> <li>- Directeur General</li> <li>- CQ Manager</li> <li>- Responsable QA</li> <li>- Plant Manager</li> <li>- Responsable Maintenance</li> <li>- Responsable Warehouse</li> <li>- Personnel QC, Maintenance &amp; Production</li> <li>- Responsable QI &amp; Compliance</li> <li>- Responsable HSE</li> <li>- Directeur Technique</li> </ul>
Maîtrise du changement des équipements	Ce système est conçu pour maintenir la qualification après une modification, une réinstallation ou une réparation d'urgence sur un équipement. En examinant soit le travail planifié, soit l'achèvement de la réparation, un jugement éclairé peut être pertinent pour l'impact probable de la modification du statut de validation de l'équipement. Certains changements peuvent nécessiter un plan simple et d'autres nécessiteront un protocole pour évaluer l'impact.
Maîtrise du changement de la disposition des installations	Evaluer l'impact du changement sur le flux des équipements, du personnel, des matières et produits.


Maîtrise du changement du process	L'impact des changements du process sur l'état de validation du produit doit être évalué. Les changements ne doivent pas modifier la sécurité, l'identité, la force, la qualité ou la pureté de la substance médicamenteuse / médicament au-delà des exigences établies. Les changements dans la formulation, la taille du lot et les paramètres du processus sont des exemples de modifications de processus.
Maîtrise du changement des utilités	L'eau purifiée, l'air comprimé, l'azote, les systèmes de vapeur pure sont des exemples d'utilités critiques. Toute modification de ces systèmes doit être évaluée.
Maîtrise du changement du contrôle environnemental	Les changements ayant un impact sur le système HVAC peuvent inclure : les ventilateurs, les filtres HEPA, le système de contrôle, les différences de pression et les changements dans les classifications des salles. Les qualifications des salles, la vérification des particules, les changements d'air, les points d'alarme, l'humidité, la température et les tests de fumée peuvent être inclus dans l'évaluation d'un changement du système HVAC.
Maîtrise du changement des QC méthodes analytiques et spécifications	Les modifications apportées à toute méthode analytique ou spécifications doivent être évaluées par rapport à la validation initiale.
Maîtrise du changement des fournisseurs de matières premières/ composants	Si le fournisseur de matière première / composant utilisé dans la production de substance médicamenteuse / médicament a effectué un changement dans le process de fabrication, des spécifications ou du site de fabrication, l'impact sur la substance médicamenteuse / médicament doit être évalué et revalidé au besoin.
Conteneur / Fermeture	Toute modifications d'un conteneur / fermeture ou introduction d'un nouveau nécessite une maîtrise de changement initiée et révisée par le département concerné.
Procédures opératoire Standard (SOP)	Toute modification apportée à un document (y compris les BAT) doit se faire selon une procédure appropriée rédigée et révisée par le département concerné.
Articles de conditionnement imprimés/ étiquettes	Les articles de conditionnement imprimés sont révisés à la demande de certains départements, si la modification est justifiée ou faite suite à des modifications réglementaires applicables.
Maîtrise du changement des logiciel et matériel (software and hardware)	La mise à niveau du matériel, les révisions de logiciels et l'ajout de nouvelles configurations nécessitent une maîtrise des changements

## Annexe II : Formulaire de maitrise des changements


N° de série : \_\_\_\_\_ CC # : \_\_\_\_\_ Q # : \_\_\_\_\_

Equipement : \_\_\_\_\_

Utilité : \_\_\_\_\_

Disposition des installations (Facility lay-out): \_\_\_\_\_

Changement du Process : \_\_\_\_\_

Département : \_\_\_\_\_ Identification : \_\_\_\_\_

Type de changement :

---

---

---

---

---

---

Raison(s) :

---

---

---

---

---

---

Classification :  Mineur

Majeur

Evaluation des risques requise :  Non

Oui (Ref : .....)

Fait par : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_


**1. EVALUATION DU COMMITTÉ**

Choisir les actions appropriées affectées par le changement et renseigner correctement :

Action(s) Needed	Responsabilité	Completed Date
<b>1- Qualification/Requalification:</b>		
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
<b>2- Blueprints/Drawings:</b>		
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
<b>3- Calibration:</b>		
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
<b>4- SOP's (Modification/mise à jour/Formation) :</b>		
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
<b>5- Dossier de lot MO's/PS's (Modification/mise à jour) :</b>		
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
<b>6- Certificats ou autre document:</b>		
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
<b>Continuer...</b>		


Action(s) Requite (s)	Responsabilité	date d'achèvement
<b>7- Sanitisation/Passivation:</b>		
<b>8- Tests chimiques:</b>		
<b>9- Tests microbiologiques:</b>		
<b>10- Software / Hardware:</b>		
<b>11- Affaires Réglementaires:</b>		
<b>12- Autres:</b>		



