

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la recherche scientifique

Université de Saad Dahleb-Blida

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



GESTION ET MAITRISE DU RISQUE QUALITE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : CAS DE CONTAMINATION CROISEE

Thèse d'exercice

**PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Session : Juillet 2021

Présentée par :

- Manal LASBEUR
- Hadjer ZOUAOUI
- AssalaNour el Houda NOUADRIA

Encadrée par : Dr L.AZZOUZ

Maître assistante en chimie analytique

Devant le jury :

Président du jury :Dr H. IMOUDACHE

Maître assistant en chimie minérale

Examinatrice :Dr F. BELAIDI

Maître assistante en chimie analytique

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la recherche scientifique

Université de Saad Dahleb-Blida
Faculté de Médecine



Département de Pharmacie



GESTION ET MAITRISE DU RISQUE QUALITE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : CAS DE CONTAMINATION CROISEE

Thèse d'exercice
PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Session : Juillet 2021

Présentée par :

- Manal LASBEUR
- Hadjer ZOUAOUI
- AssalaNour el Houda NOUADRIA

Encadrée par :Dr L.AZZOUZ

Maître assistante en chimie analytique

Devant le jury :

Président du jury :Dr H. IMOUDACHE

Maître assistant en chimie minérale

Examinatrice :DrF. BELAIDI

Maître assistante en chimie analytique

REMERCIEMENTS

« On remercie ALLAH, le tout puissant de nous avoir donné la force et la volonté ainsi que la patience pour l'accomplissement de notre mémoire de fin d'étude. »

Après avoir rendu grâce à DIEU le Miséricordieux, nous tenons à remercier :

Notre encadreur le DOCTEUR LEILA AZZOUZ maître-assistante en chimie analytique, nous profitons de cette occasion pour lui adresser nos plus sincères remerciements pour la confiance qu'elle nous a témoignée d'avoir consenti à diriger et orienter ce travail, avec bienveillance et rigueur, ainsi que pour tous ses conseils et encouragements, sa bienséance, sa modestie, ainsi que son sens de responsabilité, qui ont permis à ce travail d'arriver à sa fin.

Nous remercions également Dr H IMOUDACHE, maître-assistant en chimie minérale, et Dr F BELAIDI, maître-assistante en chimie analytique, de nous avoir donné l'honneur d'être jury de ce mémoire.

Nos remerciements vont aussi à FAROUK LASBEUR, directeur général du groupe HYDRAPHARM qui nous a facilité le chemin afin de réaliser cette étude au niveau de leur unité de production AT PHARMA.

Nous devons aussi une partie de notre travail au responsable d'assurance qualité MALIK ZEMIRLINE, pour sa disponibilité et son dévouement, ses conseils qui nous ont aidé à surmonter beaucoup d'obstacles.

Sans oublier MUSTAPHA LASBEUR, AHMED BENZINA, DJALIL, ABD ERRAHMENE, MADINA ainsi que toute l'équipe de production et de maintenance au sein de l'industrie qui nous ont procuré un environnement et des conditions favorables, pour pouvoir effectuer notre travail.

Pour finir, nous remercions vivement tous ceux qui, de près ou de loin ont participé à la rédaction de ce document.

DEDICACES

Nous dédions ce mémoire, accompagné d'un profond amour,

A Nos chers parents :

Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour et de toute l'affection qu'ils ne cessent de nous combler, tout au long de ces années, rien ne vaut les efforts fournis jours et nuits pour notre éducation et notre bien-être.

Que Dieu le tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.

A nos frères et sœurs :

Pour votre aide, votre soutien, vos encouragements et vos conseils.

Et finalement à nos proches : Fatima Zahra, Selma, Abir, Nabila, Meriem, Choumicha, Hanen, Wissal, Samia, Houda, Ilhem ,Ines,Racha Nesrin,Lilya,Maria,Ali,Tassaa,Noussaiba ,Romaissa ,Abdelhak,Adnen,Houcine,Djall el,Oussama, Hicham, Hbibba,Mouffok,Nabil, Omar, qui n'ont jamais cessé de nous soutenir et de nous proposer leur aide à chaque instant, c'est grâce à vous, grâce à tous ces bons et agréables moments passés ensembles que nous avons le sourire en repensant à ces nombreuses années précédentes.

Table de matière

REMERCIEMENTS.....	IV
DEDICACES.....	V
TABLE DES MATIERES.....	VI
LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES TABLEAUX.....	XI
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XII
INTRODUCTION GENERALE.....	01
CHAPITRE I : Le médicament : produit de l'industrie pharmaceutique en Algérie.....	03
1. Développement de l'industrie pharmaceutique.....	04
2. concepts fondamentaux du médicament.....	06
2.1. Définition.....	06
2.2. Constituants du médicament.....	06
2.3. Formes pharmaceutiques.....	07
3. Médicament princeps Versus médicament générique.....	09
3.1. Médicament princeps (ou original).....	09
3.2. Médicament générique.....	10
4. Enregistrement d'un médicament.....	11
4.1. Autorisation de mise sur le marché (AMM).....	11
4.2. Décision d'enregistrement (DE).....	11
4.3. Format commun Technical Document (CTD)	11
4.4. Résumé des caractéristiques du produit (RCP).....	14
4.5. Autorisation temporaire d'utilisation.....	14
CHAPITRE II : LA QUALITE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	15
1. Définition de la qualité.....	16
2. Gestion de la qualité.....	17
2.1. Audit qualité.....	17

2.2. Contrôle qualité.....	19
2.3. Assurance qualité.....	20
2.4. Management qualité.....	23
CHAPITRE III : GESTION DU RISQUE DANS LE SECTEUR PHARMACEUTIQUE.....	27
1. Définition du risque.....	28
2. Classification du risque.....	28
3. Types des risques.....	29
4. Management du risque qualité.....	29
4.1. Définition.....	29
4.2. Cadre organisationnel du management du risque.....	30
4.3 Principe de la gestion du risque qualité.....	31
4.4 Champ d'application.....	31
4.5. Objectif	32
4.6. Avantages et limites de la gestion du risque qualité.....	32
5. Processus de la gestion du risque	33
5.1 Appréciation du risque Selon l'ICH Q9.	35
5.1.1. Identification du risque.....	35
5.1.2. Analyse du risque.....	35
5.1.3. Evaluation du risque.....	35
5.2. Maîtrise du risque	36
5.2.1. Communication du risque.....	36
5.2.2. Revue du risque.....	36
6. Cadre réglementaire applicable au management de risque qualité.....	37
6.1. Norme ISO.....	37
6.2. Norme du conseil international d'harmonisation ICH.....	38
6.3. Bonnes pratiques de fabrication.....	40
7. Outils de gestion du risque qualité.....	41
7.1. AMDE (Analyse des modes de défaillance).....	41

7.2. AMDEC (Analyse des modes de défaillance et de leurs criticité).....	42
7.3. HACCP (analyse des dangers et maîtrise des points critiques).....	45
7.4. HAZOP (Analyses des dangers-exploitabilité).....	47
7.5. PHA (Analyse préliminaire des risques).....	47
7.6. Arbre de défaillance (ADF).....	48
7.7. RRF (classement et filtration des risques).....	49
7.8. Méthode de basesimple.....	49
7.8.1. Diagramme.....	50
7.8.2. Formulaire de vérification.....	50
7.8.3. Carte graphique de processus.....	50
7.9. Outils statistiques complémentaires.....	50
7.9.1. Carte de contrôle ou un graphique de contrôle.....	50
7.9.2. Plan d'expérience.....	50
7.9.3. Histogramme.....	50
7.9.4. Analyse de capacité des procédures.....	50
7.9.5. Diagramme de patero.....	51
8. Contamination croisée.....	52
8.1. Définition de la contamination	52
8.2. Définition de la contamination croisée.....	52
8.3. Type de contamination croisée.....	52
PARTIE PRATIQUE : Analyse du risque AMDEC de la contamination croisée au sein du service production d'un site multi-produit.....	53
Problématique.....	54
CHAPITRE I : Organisme D'accueil HYDRAPHARM.....	55
CHAPITRE II : Méthodologie de la gestion du risque.....	63
1. Choix de méthode.....	64
2. Méthodologie.....	66
2.1. Etape N° 1 : Initialisation.....	66
2.2. Etape N° 2 : Analyse fonctionnelle (diagramme des opérations de procédure).....	67

2.3. Etape N°3 : Analyse des défaillances.....	68
2.3.1. Brainstorming.....	68
2.3.2. Diagramme d'ISHIKAWA.....	74
2.4. Etape N°4 : Analyse de criticité.....	75
2.4.1. Elaboration de grille de cotation (évaluation quantitative) de P, S, D.....	75
2.4.2. Elaboration d'une grille de cotation de criticité.....	76
2.4.3. Classification des risques dans des tableaux d'AMDEC.....	76
2.5. Etape N° 5 : Prise en charge des défaillances (action correctives et préventives).....	90
2.6. Etape N° 6 : Revue du risque.....	90
CHAPITRE III : Maîtrise de contamination croisée.....	91
1. Milieu.....	92
1.1. Maitrise de l'environnement.....	92
2. Matériel.....	94
3. Matière.....	95
4. Main d'œuvre.....	95
5. Méthode.....	96
5.1. Gestion des flux de production.....	96
5.2. Nettoyage et validation de nettoyage.....	96
5.3. Procédure vide de ligne.....	97
Conclusion.....	98
Bibliographie.....	99
Résumé.....	102

LISTE DES FIGURES

- Figure 01 : Constituants du médicament.
- Figure 02 : Phases de développement d'un nouveau médicament.
- Figure 03 : Comparaison entre le médicament générique et son princeps.
- Figure 04 : Triangle CTD.
- Figure 05 : Différentes types d'audits au sein d'une organisation.
- Figure 06 : Principe de l'assurance qualité.
- Figure 07 : Principes de management qualité.
- Figure 08 : Cadre organisationnel du management du risque.
- Figure 09 : Principe du management du risque.
- Figure 10 : Schématisation de la démarche de la gestion des risques.
- Figure 11 : Etape principale à la réalisation de l'HACCP.
- Figure 12 : Etape de l'HAZOP.
- Figure 13 : Etape de PHA.
- Figure 14 : Construction d'un arbre de défaillance.
- Figure 15 : Développement du groupe Hydra-Pharm.
- Figure 16 : Plan de la zone de production.
- Figure 17 : Organisme de la société AT Pharm.
- Figure 18 : Etapes de la méthode AMDEC.
- Figure 19 : Diagramme des opérations de production d'un médicament.
- Figure 20 : Diagramme d'ISHIKAWA.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Classement des laboratoires pharmaceutiques selon les chiffres d'affaires au 30/11/2018.

Tableau 02 : Résumé des différents modules du dossier d'AMM dans le format CTD.

Tableau 03 : Principe de la méthode AMDEC.

Tableau 04 : Exemple de grille de cotation de probabilité.

Tableau 05 : Exemple de grille de cotation de sévérité.

Tableau 06 : Exemple de grille de cotation de détectabilité du risque.

Tableau 07 : Les outils de gestion du risque et leurs utilisations.

Tableau 08 : Les gammes produites par AT pharma.

Tableau 09 : Tableau AMDEC.

Tableau 10 : Modes de défaillance existant sur le site de production.

Tableau 11 : Grille d'évaluation quantitative en cinq niveaux.

Tableau 12 : Echelle de priorité de risque.

Tableau 13: Classification des risques dans le tableau AMDEC

LISTE DES ABREVIATIONS

ICH : Conseil International d'Harmonisation

BPF : Bonne Pratique de Fabrication

ANPP : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques

PA : Principe Actif

SA : Substance Active

AMM : Autorisation de la Mise sur le Marché

DE : Décision d'Enregistrement

CTD : Common Technical Document

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ISO:International Organization for Standardization

ICA:International Certificated Auditors

IRCA:International Register of Certificated Auditors

PMA:Pharmaceutical Manufacturers Association

PDCA:Plan, Do, Check, Act

SMQ : Système Management de la Qualité

IEC : Commission Electrotechnique Internationale

SQP : Plan Qualité Service

AMDE : Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, leurs Effets et leurs Criticités

HACCP : (Hazard Analysis and Critical Control Point) ou (analyse des dangers et maîtrise des points critique)

HAZOP : (Hazard and Operability study) ou (Analyses des dangers-exploitabilité)

ADF : Arbre des Défaillances

PHA :Preliminary Hazard Analysis

RRF :Risk Rating and Filtering

GMP : Good Manufacturing Practice

FDA :Food and Drug Administration

S : Sévérité

P : Probabilité

D : Détectabilité

PR :Priorisation du risque

C : Criticité

E : Efficacité

M : Multi disciplinaires

Q : Qualité

ZAC : Zones à Atmosphère Contrôlée

FMECA :Failure Modes, Effects and Criticality Analysis

CTA : Centrale de Traitement d'Air

Introduction Générale

Introduction Générale

Un médicament doit être sûr de qualité et efficace durant tout son cycle de vie jusqu'à la dernière étape, la prise par le patient. C'est dans cet objectif final de protection du patient que les industries pharmaceutiques s'assurent de produire et de mettre sur le marché des médicaments de haute qualité.

Pour cela, elles mettent en place un système de gestion de risque qualité régi par le référentiel principal de l'industrie pharmaceutique « ICHQ9 ».

Il faut considérer avec attention tout risque pouvant entraîner un impact sur la santé du patient.

L'un de ces risques est particulièrement dangereux, il s'agit de la contamination. Il existe plusieurs types de contaminations.

Dans ce travail, nous allons nous focaliser sur la contamination croisée qui représente le risque majeur rencontré au niveau d'un site multi produits « AT PHARMA », le siège de cette étude.

La maîtrise du risque de contamination croisée doit consister à rechercher l'origine des contaminations sur le site industriel afin de limiter leurs dommages potentiels et de mettre en œuvre des mesures préventives et correctives nécessaires.

Ce travail vise à répondre aux questions suivantes :

- ✓ Quelles sont les sources de contamination croisée ?
- ✓ Quelles sont les mécanismes d'identification et de détection de ces risques ?
- ✓ Quelles sont les actions permettant de les maîtriser ?

Et pour satisfaire ces objectifs, notre travail est partagé en deux parties :

- ✓ Partie théorique, qui correspond au processus de la gestion du risque qualité, les référentiels appliqués ainsi que les outils de maîtrise de management risque qualité en industrie pharmaceutique.
- ✓ Partie pratique, une démonstration pratique d'un outil d'analyse de risque de contamination croisée a été effectuée. Avec des propositions des actions permettant la maîtrise de ce risque.

PARTIE
THEORIQUE

**CHAPITRE I : LE
MÉDICAMENT : PRODUIT
DE L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE EN
ALGERIE**

1. Développement de l'Industrie pharmaceutique en Algérie

La production nationale du médicament a connu une évolution remarquable durant les dix dernières années.

L'industrie pharmaceutique est classée parmi les secteurs stratégiques protégés par la règle 49/51%.

Elle a fait l'objet de la création de l'Agence Nationale des Produits pharmaceutiques ANPP, créée en 2008 et installée en 2019.

L'ANPP a pour mission d'assurer l'enregistrement, l'homologation et le contrôle des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux selon le décret exécutif correspondant au 3 juillet 2019.

En juin 2020, l'installation d'un ministère sectoriel était une étape primordiale pour le développement et l'amélioration du secteur pharmaceutique.

En couvrant actuellement 52% des besoins en médicaments, il demeure l'un des secteurs qui a réussi à gagner des parts de marché face aux importations en diminution de 1.7 Mrd USD en 2009 à 1.1 Mrd en 2019.

Dans l'ambition d'alléger la facture d'importation et de création d'une industrie locale dynamique, l'état s'est orienté vers une politique qui vise à promouvoir et généraliser le médicament générique dans l'objectif de booster la production locale.

En 2009, le décret exécutif n° 09-396 du 24/11/2009a été publié, fixant ainsi la convention type conclue entre les organismes de sécurité sociale et les officines pharmaceutiques, incitant et encourageant les pharmaciens à dispenser le générique (Art.26) « L'organisme de sécurité sociale s'engage, dans le cadre de la promotion du médicament générique, à verser à l'officine pharmaceutique un montant forfaitaire égal à 15 DA pour chaque médicament princeps prescrit auquel le pharmacien substitue un générique et ce, quel que soit le conditionnement servis pour ce médicament. »

Ce choix a permis l'accès aux traitements pour toute la population et de réduire les frais de la prise en charge médicale de fait que les génériques sont moins chers que les princeps [1]

L'industrie pharmaceutique en Algérie encourage les coopérations et les investissements avec les sociétés mondiales afin d'acquérir l'expérience et les technologies nécessaires au développement du marché des génériques notamment les produits de biotechnologie comme les anticancéreux, les dérivés de sang et récemment avec la pandémie le vaccin anti-Covid19.

1.1. Principaux investisseurs

Les plus importants investissements du secteur pharmaceutique en Algérie, sont résumés au tableau n°1 suivant.

Tableau01 : Classement des laboratoires pharmaceutiques en Algérie selon le chiffre d'affaires en DZD en 30/11 /2018 (source IMS). [2]

	Laboratoires	Chiffre d'affaire en DZD
01	Sanofi	55 505 467 930.00
02	El kendi	39 154 244 921.00
03	Novo Nordisk	37 352 194 974.00
04	Glaxosmithkline (GSK)	24 402 717 143.00
05	Hikma pharma	22 950 880 405.00
06	Biopharm	17 707 996 845.00
07	Merinal	15 115 491 474.00
08	Pharmalliance	14 639 668 153.00
09	Astrazeneca	13475982 697 .00
10	Biocare	12 584 608 160 .00
11	Saidal	11 949 647 640,00
12	Pfizer	11 939 377 745.00

1.2. Coopération et Partenariat

Les principales actions ou projets de coopération dans le secteur pharmaceutique se présentent comme suit :

✓ Algérie - USA

Le partenariat entre les deux parties vise à consolider et renforcer la production de médicaments génériques destinés à la lutte contre le cancer, les maladies chroniques et d'intensifier la coopération en matière de transfert de technologie.

✓ Algérie - France

L'objectif est de faciliter les échanges entre les deux parties afin de mettre en œuvre des projets de partenariat concrets dans le secteur de l'industrie pharmaceutique.

✓ Algérie - Jordanie

Ce partenariat vise à renforcer l'investissement en matière de production des médicaments de base et à contribuer au transfert technologique. [3]

✓ Algérie -Russie

Actuellement, ce partenariat a pour objectif d'acquérir les nouvelles technologies de production des vaccins de type anti-covid 19 (SPUTNIK V) pour une production locale. [4]

2. Concepts fondamentaux du médicament

2.1. Définition

En Algérie, le médicament au sens de la Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé, dans son article 208 définit le médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques » .

Ainsi selon l'article 209, « Sont considérés également comme médicaments, notamment :

- ✓ Les produits diététiques qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés utiles à la santé humaine ;
- ✓ Les produits stables dérivés du sang ;
- ✓ Les concentrés d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale ;
- ✓ Les gaz médicaux » [5]

2.2. Constituants du médicament

Un médicament est composé d'un ou plusieurs principes actifs (PA) et d'excipients. Il est réalisé à l'aide d'une technologie.

La figure n° 01 suivante permet de résumer ces informations.

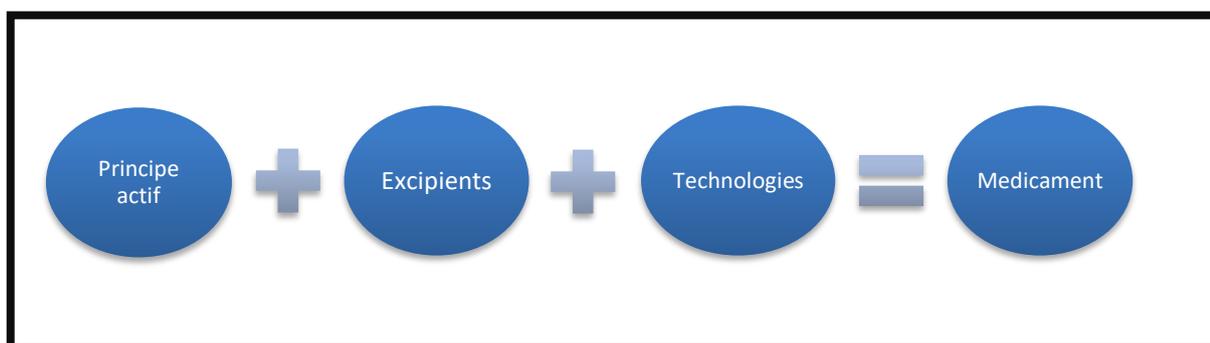


Figure 01 : Constituants du médicament

2.2.1. Substance active (SA)

Selon la pharmacopée Européenne 10ème édition - Prescriptions générales, une substance active est « toute substance destinée à être utilisée pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'elle est utilisée dans la production d'un médicament, devient une substance active du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps. » [6]

Le PA peut être d'origine naturelle ou synthétique, Chimique ou biologique mais qui est distingué par un mécanisme d'action curatif ou préventif bien précis dans l'organisme.

2.2.2. Excipient

L'excipient est aussi appelé substance auxiliaire, véhicule et adjuvant. Tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication.

Ces rôles sont nombreux car il facilite l'administration des principes actifs, améliore l'efficacité des principes actifs et assure la stabilité et la conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée.

Il doit être inerte vis-à-vis du PA, des matériaux de conditionnement et de l'organisme.

2.2.3. Technologies

Le terme « technologie » correspond à tout ce qui est mis en œuvre pour obtenir le médicament et sa forme.

Plusieurs formes galéniques sont possibles et correspondent à une voie d'administration.

Plusieurs voies d'administration sont possibles comme à titre d'exemple la voie orale, la voie cutanée, la voie intramusculaire et la voie pulmonaire.

L'essentiel est de trouver la forme galénique qui permet la meilleure biodisponibilité du PA. [07]

2.3. Formes Pharmaceutiques

La mise en forme pharmaceutique de l'ensemble principe actif - excipient est le domaine de la pharmacie galénique.

2.3.1. Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale

- ✓ Poudres orales : ce sont des préparations constituées de particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Elles peuvent être effervescentes.

- ✓ Gélules : constituées d'une enveloppe de forme cylindrique à base hémisphérique renfermant une unité de prise du médicament.
- ✓ Comprimés : forme pharmaceutique la plus répandue. C'est une préparation de consistance solide obtenu en agglomérant par compression des particules de poudres renfermant une unité de prise du médicaments avalé, croqué ou dissout dans l'eau.
- ✓ Sirops : la forme sirop est une préparation aqueuse de saveur sucré et de consistance visqueuse La forte teneur en sucre assure une protection antimicrobienne.

2.3.2. Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée

Elles sont appliquées sur la peau ou certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée des principes actifs.

- ✓ Pommades : ce sont de préparations composées d'un excipient mono phase hydrophile ou lipophile dans lequel sont dispersées des substances liquides ou solides, leur consistance est semi solide.
- ✓ Crèmes : ce sont des préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse.
- ✓ Gels : ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'agent approprié, la consistance est visqueuse.

2.3.3. Formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale

Elles permettent une action locale ou systémique du principe actif.

- ✓ Suppositoires : ce sont des préparations solides qu'il faut garder dans le réfrigérateur, contenant une unité de prise du principe actif.

Leurs formes, volumes et consistances sont adaptés à l'administration par voie rectale.

2.3.4. Formes pharmaceutiques destinées à la voie vaginale

- ✓ Ovules : ce sont des préparations solides de forme ovoïde contenant une unité de prise du médicament.
- ✓ Capsules vaginales : ce sont des capsules molles de formes ovoïdes à paroi lisse et contenant une unité de prise de médicament.

2.3.5. Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire

Ce sont des préparations destinées à être appliquées sur le globe oculaire et les conjonctives ou à être introduite dans le cul de sac conjonctif de l'œil.

2.3.6. Formes pharmaceutiques destinées à la voie respiratoire

Ce sont des préparations solides ou liquides destinées à être administrées sous forme de vapeur, d'aérosol ou de poudre dans la partie inférieure des voies respiratoires en vue d'une action locale ou systémique. [08]

3. Médicament princeps versus médicament générique

3.1. Médicament princeps (ou original)

C'est un nouveau produit mis sur le marché des médicaments. Toute découverte d'un nouveau produit pharmaceutique est protégée par un brevet.

L'entreprise détentrice du brevet possède le droit exclusif de la production et de la commercialisation de ce médicament original pendant 05 à 10 ans.

Une durée de 20 ans, peut s'écouler de la découverte de la molécule chimique (principe actif) à son développement (10 à 15 ans de recherche) pour obtenir l'autorisation de la mise sur le marché (AMM).

Le propriétaire du brevet détient le monopole pour amortir les frais d'investissement consacrés à la recherche et à la mise au point du produit. [09]

Le développement d'un médicament est un procédé long, impliquant la découverte de la molécule active, les essais laboratoires, les études sur l'animal, les essais cliniques et les enregistrements réglementaires.

Les phases de développement d'un médicament peuvent être résumées dans la figure n° 02 suivante.

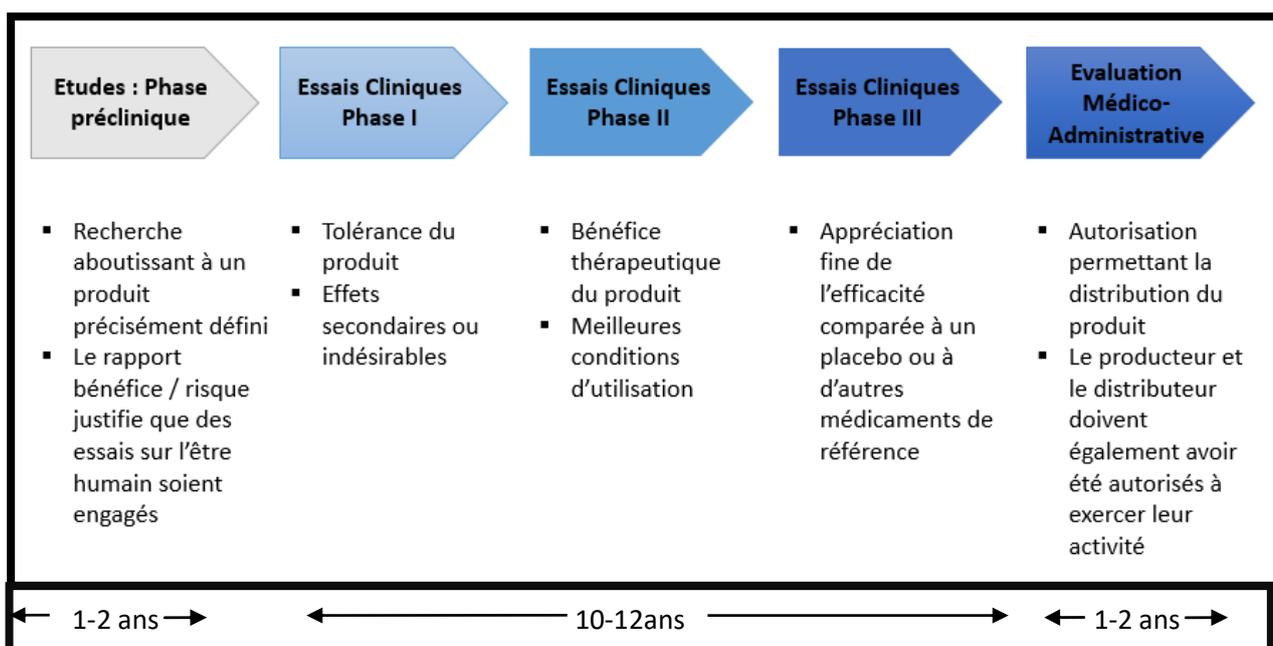


Figure 02 : Phases de développement d'un nouveau médicament.[10]

3.2. Médicament générique et études de bioéquivalence

Au sens de la loi sanitaire de 2018, dans son article 210, un médicament générique est :

« Tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence, que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation » [11]

Les pouvoirs publics doivent s'assurer que les médicaments génériques ne diffèrent pas des médicaments princeps dans leur « efficacité et leur sécurité » et que leur substitution à ceux-ci ne peut entraîner de risque pour les patients. [12]

C'est pour cette raison que les études de bioéquivalence sont nécessaires.

3.2.1. Bioéquivalence

Il s'agit d'un ensemble d'essais cliniques qui cherchent à prouver une forte similitude de la biodisponibilité de deux produits pharmaceutiques (de même forme pharmaceutique) (Figure n°03) provenant de la même dose molaire et qui sont peu susceptibles de produire des différences cliniques pertinentes en ce qui concerne les effets thérapeutiques, les effets indésirables ou les deux à la fois. [13]

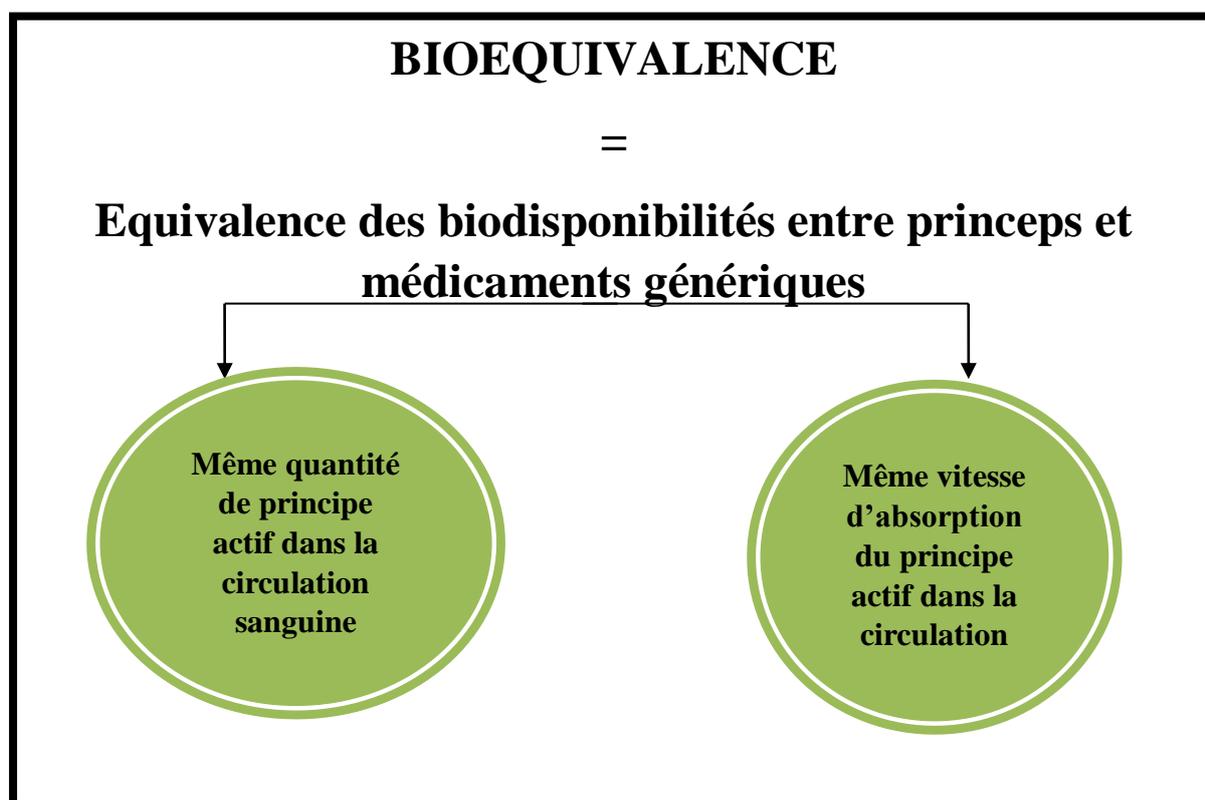


Figure 03 : Comparaison entre le médicament générique et son princeps.

4. Enregistrement d'un médicament

4.1. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Pour être commercialisé, un médicament doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) qui est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisant et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises.

Les données scientifiques issues des phases recherche et développement sont compilées par le laboratoire pharmaceutique dans un dossier d'AMM déposé auprès de l'autorité sanitaire compétente. [14]

4.2. Décision d'enregistrement (DE)

En Algérie, l'autorisation de mise sur le marché, délivrée par les autorités sanitaires est dite décision d'enregistrement.

Selon le décret exécutif n° 20-271 du 11 Safar 1442 correspondant au 29 septembre 2020 fixant les attributions du ministre de l'industrie pharmaceutique « Tout produit pharmaceutique prêt à l'emploi fabriqué industriellement, importé ou exporté doit faire objet, avant sa commercialisation, d'une décision d'enregistrement délivrée par le ministre de l'industrie pharmaceutique. »

Ce dernier est chargé d'élaborer la politique d'enregistrement du médicament et d'homologation et de veiller à son développement et à sa mise en œuvre.

4.3. Format CTD « Common Technical Document »

Cette demande d'autorisation de mise sur le marché ou décision d'enregistrement est formulée par un dossier sous un format standardisé, le « Commun Technical Document (CTD) »

C'est une forme de présentation du dossier pharmaceutique qui a révolutionné les processus réglementaires régissant le médicament.

En effet, il s'agit d'une forme harmonisée, recommandée par les ICH, permettant aux industriels les soumissions de demandes d'AMM sous le même format, qu'importe l'autorité réglementaire à laquelle s'adresse le demandeur.

La figure n°04 représente le triangle du dossier technique commun (CTD)

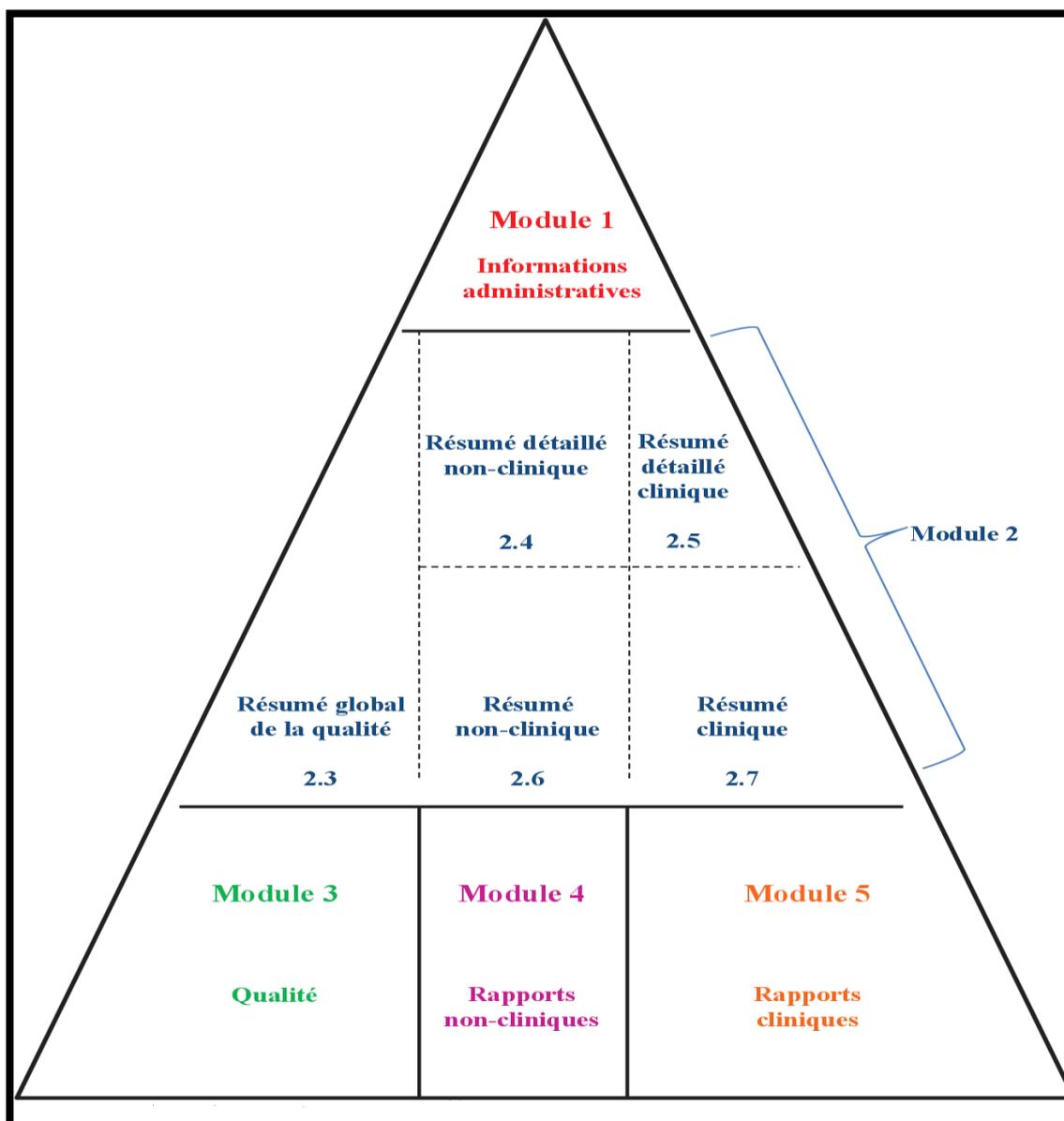


Figure04: Triangle CTD

Chapitre I Le Médicament: Produit de l'industrie pharmaceutique en Algérie

Le CTD est organisé en cinq modules. Le module 1 est spécifique à chaque région. Les modules 2, 3, 4 et 5 sont communs à toutes les régions. Le respect de cette directive est la garantie que ces quatre modules soient fournis dans un format accepté par l'OMS et les autorités réglementaires.

Le tableau suivant représente les modules existants dans le format CTD.

Tableau 02 : Résumé des différents modules du dossier d'AMM dans le format CTD. [15]

Module	Description
Module1 : Informations administratives	Données administratives relatives à l'information sur le produit. Sa composition varie d'un pays à un autre, selon son exigence.
Module 2 : Etudes de qualité	Représente la synthèse des données relatives à la qualité, préclinique et clinique du produit «QualityOverallSummary»
Module 3 : Qualité	Représente les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) principe(s) actif(s) et au produit fini.
Module4 : Rapports non cliniques	Représente les données non cliniques (non applicables pour les produits génériques)
Module 5 : Rapports cliniques	Représente les données cliniques d'efficacité et de sécurité (remplacées par des études de bioéquivalence dans le cas du produit générique)

4.4. Résumé des caractéristiques du produit « RCP »

Parmi les documents qui annexent le dossier d'AMM, le RCP (Résumé des caractéristiques du produit), qui est un document représentant les informations, particulières au produit, et destinées au professionnel de la santé et qui précise notamment :

- ✓ La dénomination du médicament,
- ✓ La forme pharmaceutique,
- ✓ La composition qualitative et quantitative,
- ✓ Les indications thérapeutiques validées,
- ✓ Les précautions d'emploi,
- ✓ Les effets indésirables,
- ✓ Les contre-indications,
- ✓ La notice ainsi que l'étiquetage qui contiennent les conditions de conservation, la date de péremption, et les pictogrammes de vigilance.

4.5. Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

Peut être délivrée exceptionnellement des ATU pour certaines spécialités ne possédant pas encore d'AMM pour une raison ou une autre.

Ces ATU sont généralement destinées à traiter des maladies rares ou graves, en l'absence de traitement adéquat, et lorsque la mise en place du traitement est urgente et indispensable. [16]

Durant toutes les étapes de production qui mènent au conditionnement, le médicament suit un processus extrêmement réglementé, tout en respectant les BPF.

Ce processus doit répondre également à des normes de qualité nationales et internationales très strictes et qui garantissent à la fois le respect et la sécurité de l'environnement de production et de contrôle qualité.

CHAPITRE II :
LA QUALITE EN
INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE

1. Définition de la Qualité

La qualité dans le domaine pharmaceutique est devenue une base essentielle dans toutes les stratégies compétitives.

Elle permet à une entreprise d'assurer sa rentabilité et de consolider sa position sur le marché du médicament.

Elle se décline comme la somme de tous les facteurs et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui le rend apte à satisfaire les clients en fabriquant un produit répondant à leurs exigences, tout en préservant les intérêts de l'entreprise.

La qualité est définie selon :

- ✓ **La norme ISO 8402 :1992** comme « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites». [17]
- ✓ **La norme ISO 9000 : 2015** précise également qu'il s'agit de « L'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs». [18]
- ✓ **La norme ISO 9001 :2015**, La qualité des produits et services des organismes «est déterminée non seulement par la capacité à satisfaire un client particulier, mais aussi par l'impact prévu et imprévu sur d'autres parties intéressées ». [19]

La qualité d'une substance active et d'un médicament est définie selon :

- ✓ La ligne directrice ICHQ6 comme le« Degré de conformité d'un ensemble de caractéristique inhérentes à un produit, d'un système ou d'un procédé aux exigences demandées ». [20]
- ✓ La Pharmaceutical Manufactures Association (P.M.A.) comme « la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité, l'acceptabilité du produit». [21]

Un médicament doit être avant tout sans danger pour le patient, efficace et doit assurer le confort du malade lors de son administration. Pour satisfaire à ces exigences, il est nécessaire d'en assurer sa qualité tout au long de sa durée de vie.

2. Gestion de la Qualité

2.1. Audit Qualité

2.1.1. Définition

L'audit qualité est défini selon ISO 19011 :2018 « Est un processus méthodique, cette activité indépendante et documentée permettant d'obtenir des preuves d'audit et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères sont satisfaits ». [22]

2.1.2. Les différents types d'audits existants

Il existe différents types d'audits en fonction de l'environnement de l'entreprise à auditer.

La figure n°05 ci-dessous représente les différents types d'audits au sein d'une organisation. [22]

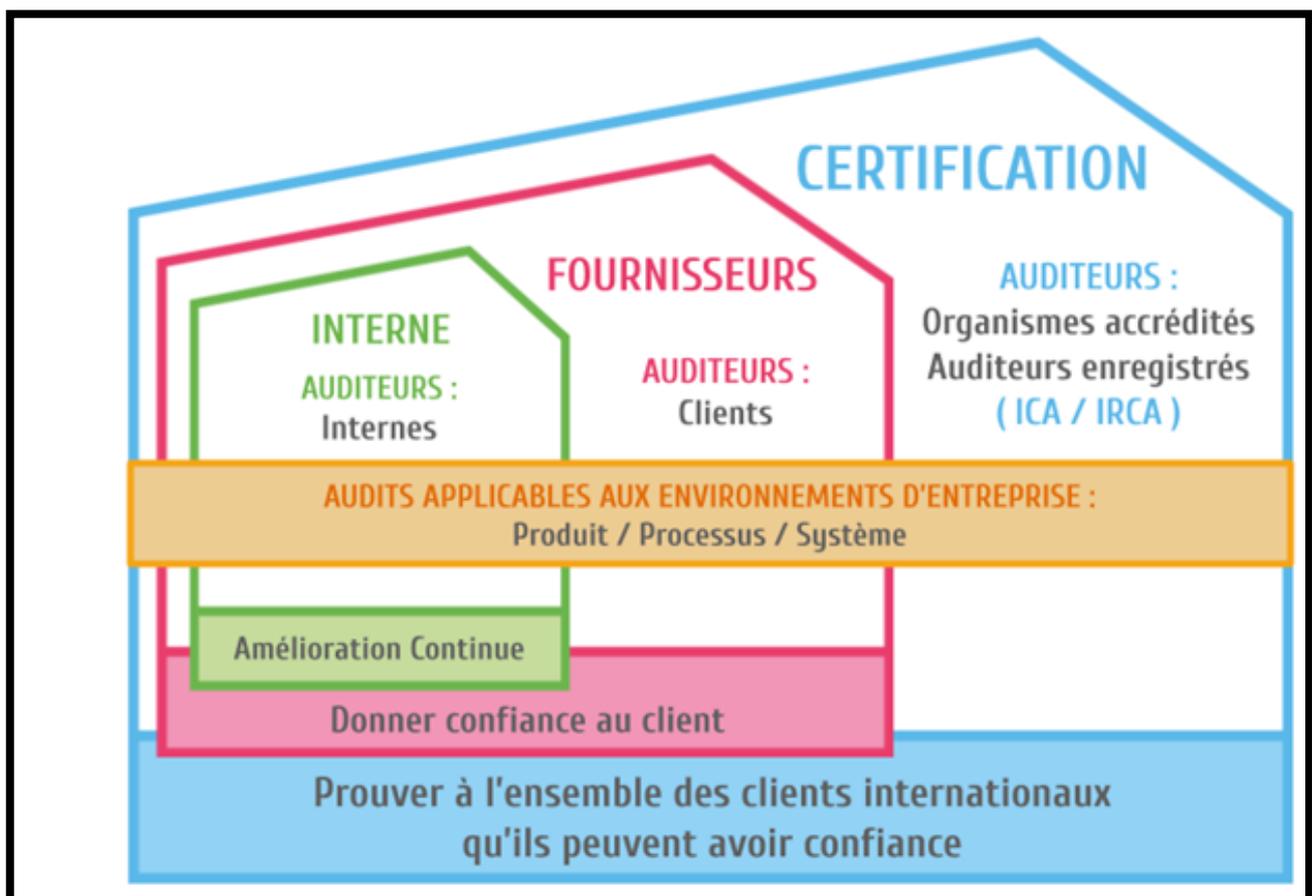


Figure n°05 : Différents types d'audits au sein d'une organisation

- **Audit interne** : est effectué par le service qualité qui va évaluer les moyens mis en œuvre pour créer un produit ou un service de qualité. Il a pour but de contribuer et piloter l'amélioration continue de l'entreprise.

-**Audit fournisseurs** : est réalisé par les clients, et il a pour but de donner confiance au client.

-**Audit externe de Certification** : Il est réalisé par des auditeurs externes à l'organisation, comme des organismes accrédités, des auditeurs enregistrés type **ICA** (International Certificated Auditors) et **IRCA** (International Register of Certificated Auditors).

Son objectif est d'évaluer la qualité d'un produit ou d'un service et de prouver à l'ensemble des clients qu'ils peuvent avoir confiance.

A la fin de chaque audit, un rapport exhaustif sera rédigé.

Ces audits s'appliquent à différents périmètres de l'entreprise :

- ✓ **Audit produit** : il s'agit d'un audit des caractéristiques du service /produit selon un cahier des charges défini.
- ✓ **Audit Processus** : correspond à auditer les processus d'après leurs descriptions, leurs éléments d'entrée et de sortie, leurs indicateurs et plan d'actions
- ✓ **Audit Système** : correspond à auditer la globalité du fonctionnement du système de management, en s'appuyant sur des référentiels de type ISO.

2.1.3. Méthodologie

Les étapes suivantes résument la méthodologie d'un audit.

- ✓ Planification des audits Qualité ;
- ✓ Déclenchement de l'audit Qualité : en établissant un plan de l'audit Qualité ;
- ✓ Préparation de l'audit : par une check-list ou un questionnaire d'audit Qualité ;
- ✓ Réunion d'ouverture de l'audit Qualité ;
- ✓ Entretiens et examen des preuves (notes d'audit) ;
- ✓ Synthèse de l'audit Qualité : à travers des fiches d'écart d'audit permettant de soulever les écarts décelés ;
- ✓ Réunion de clôture de l'audit Qualité dont un procès-verbal de clôture de l'audit doit être rédigé ;
- ✓ Rapport final de l'audit Qualité ;
- ✓ Suivi post-audit Qualité : représente les plans d'actions Qualité afin de corriger les écarts soulevés.[22]

2.2. Contrôle qualité

2.2.1. Définition

Le contrôle de la qualité est une partie intégrante des bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Il concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse de l'échantillon.

Le contrôle qualité concerne aussi l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, et que les matières premières, articles de conditionnement, et les produits fabriqués ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

Le contrôle de la qualité ne se limite pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit.

2.2.2. Principe

Le contrôle qualité est basé sur :

- L'évaluation de la conformité d'un échantillon par observation et jugement, accompagnés si nécessaire de mesures, d'essais ou de calibrage. [23]
- La détermination de la conformité d'un produit ou d'un service en comparant le résultat obtenu à des spécifications préétablies. [24]

Le produit est contrôlé sur la base des spécifications des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, du vrac et du produit fini selon les procédures validées en vigueur. [25]

2.2.3. Exigences fondamentales

Afin d'assurer un contrôle qualité d'un produit, les exigences suivantes sont indispensables :

- ✓ Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures mises en place sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, et le cas échéant, pour la surveillance des paramètres environnementaux en ce qui concerne les bonnes pratiques de fabrication ;

- ✓ Des échantillons de matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés selon des méthodes approuvées et par du personnel qualifié ;
- ✓ Les méthodes de contrôle sont validées ;
- ✓ Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement prouvant que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées ;
- ✓ Les produits finis contiennent des principes actifs pharmaceutiques conformes à la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique. Ils ont la pureté requise, ils sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés ;
- ✓ Des relevés sont établis à partir de l'examen des résultats et des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, en vue d'être comparés aux spécifications. L'évaluation du produit comporte un examen et une revue des documents de fabrication appropriés ainsi qu'une évaluation concernant les déviations par rapport aux procédures définies ;
- ✓ Aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant qu'une personne qualifiée n'ait certifié qu'il répond aux exigences des autorisations appropriées.
- ✓ Des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante, pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Les échantillons de produits finis sont conservés dans leur conditionnement final. [26]

2.3. Assurance qualité

2.3.1. Définition

L'assurance qualité est un moyen pour une entreprise de garantir à ses clients un certain niveau de qualité dans les produits qu'elle commercialise ou dans les services qu'elle fournit.

Le concept est né de la volonté des consommateurs d'être rassurés sur la qualité du produit qu'ils achètent ou celle de la prestation commandée.

La norme ISO 8402 :1994 définit l'assurance qualité comme « l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité ». [27]

Elle est définie aussi selon les BPF 2021 comme « L'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes qualité sont maintenus. »[26]

Et selon ICHQ10, l'assurance qualité est définie comme suit « Il s'agit d'établir, d'installer puis de maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de produits de qualité appropriée pour satisfaire aux besoins des patients, des professionnels de santé, des autorités réglementaires (y compris le respect des dossiers d'AMM) et des autres clients, externes ou internes »

L'assurance qualité prend souvent la forme d'un document sur lequel sont détaillés les objectifs à atteindre en termes de qualité, et les méthodes employées pour y parvenir. [29]

2.3.2. Principe

L'assurance qualité est fondée sur l'application de la « roue de Deming » présentée dans la figure n°06 suivante.

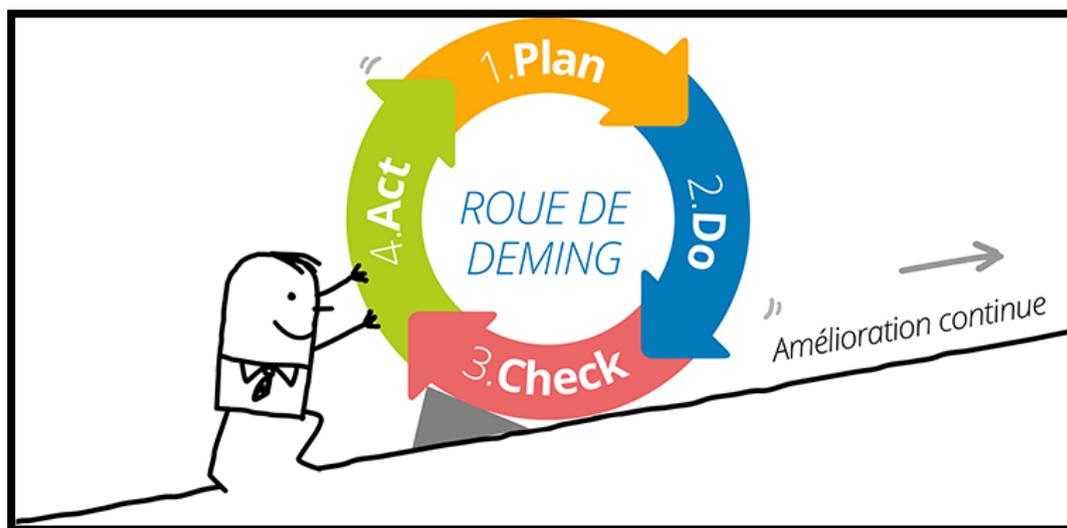


Figure 06 : Principe de l'assurance qualité

2.3.2.1. Roue de deming

La roue de Deming ou PDCA est une méthode d'amélioration continue qui présente 4 phases à enchaîner de manière itérative pour améliorer un fonctionnement existant dans une organisation.

Les 4 phases à suivre successivement sont : Prévoir (Plan), Faire (Do), Vérifier (Check), Réagir (Act) d'où le nom PDCA.

Ces 4 étapes permettent d'améliorer les résultats d'une entreprise, d'un processus ou d'une activité.

L'application répétée du cycle de Deming assure la mise en œuvre d'une démarche d'amélioration continue et l'ancrage culturel de cette façon faire. [30]

2.3.2.2. Démarche de PDCA

La première action est la **Planification** (Plan) des actions, moyens et résultats attendus après avoir posé le diagnostic,

La deuxième action est la **Réalisation** (Do) de la mise en œuvre des procédures à l'aide de notices simplifiées sur le matériel, et l'application de la traçabilité à l'aide des formulaires adéquates. Cette action doit être réalisée par un personnel habilité

La troisième action est la **Vérification** (Check) que tout a été fait conformément aux procédures, en passant par l'acceptabilité des échantillons et la validation technique des résultats.

La quatrième action est la **Réaction** (Act) en cas d'écart aux procédures. Ceux-ci sont enregistrés dans un formulaire et traités pour déterminer leurs impacts et les actions curatives immédiates menées. [30]

Ces quatre actions sont soutenues par le Système de Management de la Qualité (SMQ) qui encadre et décrit toutes ces actions dans un Manuel Qualité, et évolue avec l'amélioration continue.

2.3.3. Objectifs

L'assurance de la qualité permet de :

- Assurer la conformité et la qualité du produit
- Garantir l'homogénéité du lot
- Garantir la reproductibilité des fabrications
- Garantir l'historique et la traçabilité
- Assurer la sécurité du patient.
- Garantir les conditions de fabrication des médicaments, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis. [31]

2.4. Management qualité

2.4.1. Définition

Système management qualité (SMQ), est la mise en œuvre des objectifs et de la politique qualité, nécessaire à la maîtrise et à l'amélioration des processus de l'entreprise.

Il s'agit d'un système de management permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité. Générant par la suite l'amélioration des résultats et des performances.

Le management qualité est défini comme suit :

Selon la norme ISO 8402 : 1992, le management qualité est « une démarche systématique d'analyse de la performance d'une organisation dans le but d'améliorer la qualité et l'efficacité de cette organisation par des méthodologies, des techniques et des outils spécifiques. » [27]

Selon la norme ISO 9001 :2015 : c'est « l'ensemble d'activités coordonnées pour orienter et diriger un organisme relatif à la qualité. » [19]

2.4.2. Principe

La norme ISO 9001:2015 repose sur un certain nombre de principes de management de la qualité, notamment une forte orientation client, la motivation et l'engagement de la direction, l'approche processus et l'amélioration continue. [19]

Ces principes sont les suivants.



Figure 07 : Principes de management qualité

1-Orientation client : Les organismes dépendent de leurs clients .L'enjeu de ce principe est de satisfaire le client, pour le fidéliser.

2-Leadership : Les dirigeants établissent la finalité et les orientations de l'organisme.la direction de l'organisme doit avoir une vision au moyen et à long terme en :

- Définissant les orientations de l'organisme
- Assurant la disponibilité des ressources pour atteindre les objectifs
- Impliquant le personnel

3-Implication du personnel : le personnel impliqué doit être compétent et se sentir valorisé en communiquant la valeur ajoutée au travail et des initiatives prises. Les **compétences personnelles** doivent être développées, ce qui améliorera les compétences de l'organisme dans son ensemble.

4- Approche processus :avoir une approche processus revient à considérer l'activité de l'organisme comme un ensemble de sous-activités corrélées entre elles. Dans ce modèle, chaque processus prend en compte les données d'entrée et de sortie.

5- Amélioration continue : l'organisme doit constamment chercher à s'améliorer à minima pour conserver ses niveaux de performance, dans l'idéal pour progresser.

L'amélioration s'applique à des principes déjà énoncés ; amélioration de la satisfaction client, amélioration des performances des processus.

Réduire les risques, saisir les opportunités ou encore corriger les non-conformités sont autant de sources d'amélioration.

Elle prend en compte plusieurs paramètres afin de constamment chercher à progresser dans le fonctionnement du laboratoire. Celle-ci inclut les paramètres suivants :

- ✓ Les actions correctives
- ✓ Les actions préventives
- ✓ La satisfaction des clients
- ✓ Les réclamations
- ✓ Les évaluations (ou audits) internes ou externes
- ✓ La Revue de Direction qui permet de faire un bilan de l'année précédente, de vérifier la pertinence des politiques et procédures du SMQ, et permet de fixer de nouveaux objectifs. [33]

6-Prise de décision fondée sur des preuves : l'idée est de réduire l'incertitude inévitable lors des prises de décisions, en s'appuyant sur des données **objectives** (révéler les causes pour comprendre les effets).

7- Management des relations avec les parties intéressées : les parties intéressées englobent tous les acteurs qui influencent ou sont influencés par les activités de l'organisme (fournisseurs, les banquiers, normes ISO)

C'est en communiquant avec les parties intéressées et en tenant compte de leurs exigences que l'organisme saura améliorer ses performances.

2.4.3. Objectifs

L'objectif du SMQ est de fournir un produit conforme aux exigences des clients et aux exigences réglementaires tout en assurant une traçabilité complète de la matière première jusqu'au produit fini commercialisé.

2.4.4. Démarche de management qualité

Le guide des BPF version 2021a décortiqué et détaillé le fondement de la démarche management de la qualité en 10 points qui sont :

- ✓ La qualité doit être de la responsabilité de toutes les personnes impliquées dans la fabrication.
- ✓ Chaque fabricant doit établir, documenter et mettre en œuvre un système efficace de gestion de la qualité qui implique la participation active de la direction et du personnel de la fabrication concerné.
- ✓ Le système de gestion de la qualité doit couvrir la structure organisationnelle, les procédures, les procédés et les ressources, ainsi que les activités nécessaires pour garantir la conformité de la substance active aux spécifications attendues de qualité et de pureté. Toutes les activités relatives à la qualité doivent être définies et documentées.
- ✓ Il doit exister une unité (ou des unités) qualité indépendante de la production responsable à la fois de l'assurance de la qualité et du contrôle de la qualité. Cela peut être sous la forme d'unités d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité séparées, ou d'une seule personne ou d'un groupe de personnes, en fonction de la taille et de la structure de l'organisation
- ✓ Les personnes autorisées à libérer les intermédiaires et les substances actives doivent être spécifiées.

- ✓ Toutes les activités relatives à la qualité doivent être enregistrées au moment où elles sont réalisées.
- ✓ Tout écart aux procédures établies doit être documenté et expliqué. Les écarts critiques doivent faire l'objet d'une enquête qui doit être documentée de même que ses conclusions.
- ✓ Aucune matière ne doit être libérée ou utilisée avant son évaluation complète et satisfaisante par l'unité qualité, à moins que des systèmes appropriés ne soient en place pour autoriser une telle utilisation.
- ✓ Des procédures doivent exister afin de notifier en temps utile aux responsables du management, les inspections réglementaires, les manquements graves au respect des BPF, les défauts du produit et les actions s'y rattachant (par exemple, les réclamations relatives à la qualité, les rappels, les mesures réglementaires, etc.).
- ✓ Afin d'atteindre l'objectif qualité de manière fiable, il doit y avoir un système qualité exhaustif et correctement mis en œuvre incorporant les bonnes pratiques de fabrication, de contrôle de la qualité et de gestion du risque qualité. [26]

CHAPITRE III :
GESTION DU RISQUE
QUALITE DANS LE
SECTEUR
PHARMACEUTIQUE

1. Définition du risque

Il existe de nombreuses définitions du mot risque. Dans les dictionnaires, le risque est « un danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé », ou encore un « danger éventuel plus ou moins prévisible ». [34]

La norme IEC 61508 reconnue dès 2002 par l'organisme européen de normalisation, est une norme internationale émanant de la Commission Electrotechnique Internationale qui définit le risque comme étant « La combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de sa gravité ».

La norme ICH Q9 propose également une définition de la notion de risque comme étant : «The combination of the probability of occurrence of harm and the severity of the harm ». [38]

2. Classification des risques

Les risques au sein de l'entreprise peuvent être classés au regard de divers éléments, en prenant en compte les deux caractéristiques supplémentaires et essentielles de la notion de risque, à savoir :

- ✓ La fréquence d'apparition du risque (ou occurrence) : elle est en fonction de l'exposition, c'est-à-dire du nombre de cibles exposés, du temps d'exposition et de la prévention mise en œuvre pour diminuer la fréquence d'exposition au danger,
- ✓ La gravité de ses conséquences :

La gravité varie en fonction de la dangerosité et les moyens à mettre en œuvre pour la gérer, c'est-à-dire les moyens de protection.

Trois classes de risque peuvent être distinguées :

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

[26]

3. Types du risque

La perception du risque n'est nullement une appréciation objective des dangers, mais plutôt la conséquence d'une projection de sens et de valeurs sur certains événements, et sur certaines pratiques.

Selon le guide 51 (2014) élaboré par collaboration entre les deux normes ISO et IEC qui sont des fédérations mondiales de normalisation, la perception du risque est: « L'ensemble des valeurs ou préoccupations à travers desquelles une personne, un groupe ou un organisme considère un risque ».

Cela veut dire que le risque est un jugement objectif et ne peut être perçu uniquement.

A cet égard, deux types de perception sont à distinguer.

3.1. Perception du risque statique

Le risque statique, dit aussi risque pur, est le degré de vraisemblance que quelque chose de négative se produise durant une période de temps donnée ou résulte d'une situation particulière.

Ce type de risque relève essentiellement des décisions ne pouvant conduire qu'à des conséquences négatives.

3.2. Perception du risque dynamique

Tous les domaines sociotechniques, engendrent des risques dynamiques, dits aussi risques spéculatifs.

Généralement, les entreprises dynamiques osent plus de risques dynamiques par la voie de l'innovation et du progrès par la prise de décision engendrant aussi bien une potentialité de gain que de perte.

Il se présente comme un coup de poker et renvoie au fait de risquer la perte de quelque chose de certain, afin de gagner quelque chose d'incertain.

Les risques sont nombreux et transversaux, c'est pourquoi l'entreprise doit être extrêmement vigilante pour diminuer ou limiter la vulnérabilité des risques.

Au sein des industries pharmaceutiques, la réglementation permet de formaliser, et de donner des lignes directrices afin de mettre en place un système de gestion des risques.

[37]

4. Management du risque qualité

4.1. Définition

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. »

La gestion du risque qualité s'intègre pleinement dans un contexte global de management de la qualité et dans un SQP (plan qualité service) optimal.

Le management du risque est devenu une exigence réglementaire au sein de l'industrie pharmaceutique. Ce processus participe à la démarche d'amélioration continue. [35]

4.2. Cadre organisationnel du management du risque

La finalité du cadre organisationnel de management du risque est d'aider l'organisme à intégrer le management du risque dans les activités et les fonctions significatives. L'efficacité du management du risque va dépendre de son intégration dans la gouvernance de l'organisme, y compris la prise de décisions. Cela nécessite un soutien et une implication des parties prenantes, en particulier de la direction. [26]

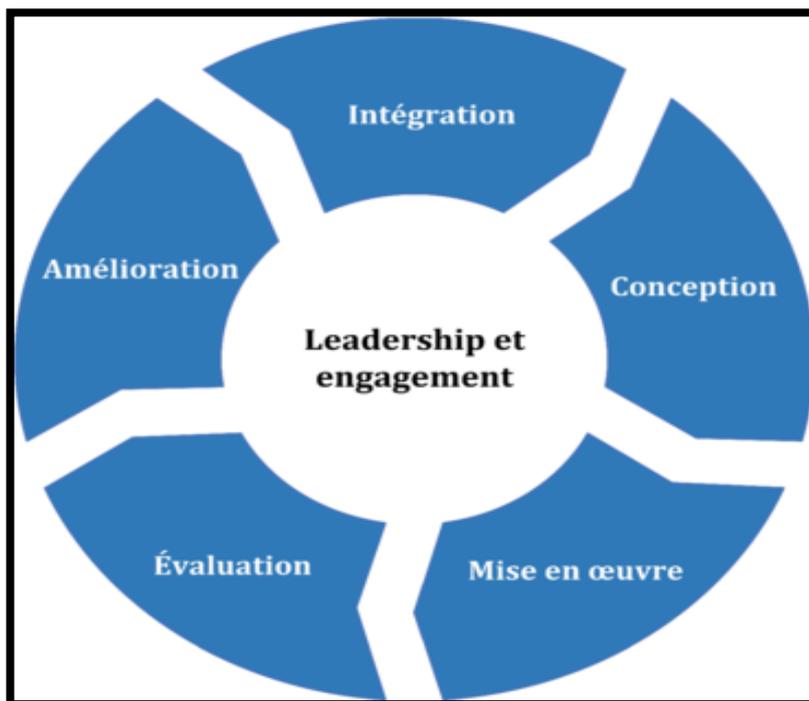


Figure n°08 : Cadre organisationnel du management du risque.

4.3. Principes de la gestion du risque qualité

La finalité du management du risque est la création et la préservation de la valeur. Il améliore la performance, favorise l'innovation et contribue à l'atteinte des objectifs.

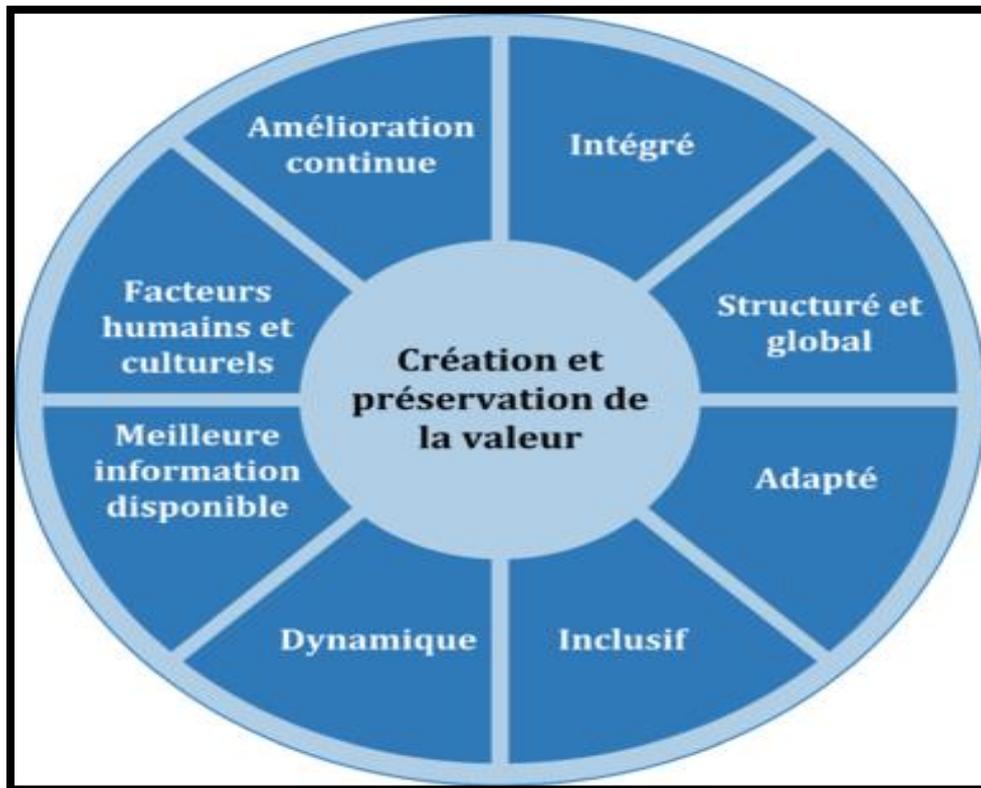


Figure n°09: principe du management de risque

Ces principes peuvent être résumés dans :

- L'évaluation du risque qualité. Cette dernière est basée sur la connaissance scientifique et l'expérience du procédé.
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité. Qui est proportionné au niveau de risque considéré. [41]

Les principes de Gestion du Risque Qualité doivent être appliqués lors de l'investigation et de l'évaluation des défauts qualité ainsi que lors des processus de prise de décision, de mise en œuvre d'actions correctives et préventives et autres mesures de réduction des risques.

4.4. Champs d'application

La gestion du risque qualité peut non seulement s'appliquer au développement pharmaceutique et à l'élaboration de la partie qualité des dossiers d'autorisation de mise

sur le marché (AMM) mais également aux différents aspects de la qualité pharmaceutique.

Ces aspects incluent notamment les étapes de développement, de fabrication, de distribution ainsi que l'inspection, soumission et révision des procédés tout au long du cycle de vie des substances actives, des médicaments, des produits biologiques et biotechnologiques.

Le management du risque qualité pouvant s'appliquer également à l'environnement de production, notamment pour gérer les risques dus aux contaminations croisées.

4.5. Objectifs

La gestion des risques permet un haut degré d'assurance et de qualité dans les industries pharmaceutiques.

Grâce au processus d'analyse, d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité associés à un processus, l'entreprise s'assure qu'elle a mis en place un système efficace lui permettant de gérer les risques au quotidien.

Cette démarche doit être proactive, accompagnant et mobilisant l'ensemble du personnel de l'entreprise.

4.6. Avantages et limites de la gestion du risque qualité

4.6.1. Avantages

La gestion de risque qualité en industrie pharmaceutique permet de :

- ✓ Développer des mesures efficaces pour traiter les risques potentiels et maîtriser le processus.
- ✓ Identifier les événements qui impactent la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament.
- ✓ Analyser les points faibles de l'entreprise ainsi que ses faiblesses.
- ✓ Réduire les coûts non négligeables et représenter un développement mieux maîtrisé.
- ✓ Diminuer le nombre de déviations, de réclamations et de non conformités grâce aux gains dus à la qualité.
- ✓ Réaliser un inventaire des risques et se rendre compte de l'état actuel de l'entreprise.
- ✓ Avoir des informations détaillées sur les risques que l'entreprise n'avait peut-être pas, au préalable, identifiés.

- ✓ Mobiliser pas uniquement un groupe de personnes mais l'ensemble des membres de l'entreprise qui est impliqué à faire face aux risques de l'entreprise.

Ainsi, les bénéfices d'une bonne politique de gestion des risques peuvent être synthétisés aux notions suivantes :

- ✓ Confiance et harmonie avec les autorités compétentes
- ✓ Baisse des coûts
- ✓ Amélioration de la réactivité en limitant l'effet « surprise » - accélération de la prise de décision
- ✓ Diminution des dangers
- ✓ Amélioration de la performance des activités
- ✓ Meilleure diffusion de l'information et mobilisation du personnel.

4.6.2. Limites

Au sein des entreprises, la mise en évidence de risques est ressentie comme des complications dans le fonctionnement quotidien de l'entreprise et comme une surcharge de travail par l'ensemble du personnel.

Parmi les principales difficultés lors de la mise en place d'une analyse de risques est de :

- ✓ Connaître la gravité et la fréquence d'apparition d'un risque.
- ✓ Travailler en équipe pluridisciplinaire pour identifier et juger les risques différemment selon leurs domaines de compétence, ce qui peut diminuer la pertinence des estimations du risque.

C'est pourquoi, communiquer et informer l'ensemble du personnel pour les mobiliser est un point important afin de créer une véritable dynamique et une culture du risque ancrées à tous les niveaux de l'organisation. [41]

5. Processus de gestion du risque

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit.

Elle comporte des processus systématiques conçus pour coordonner, faciliter et améliorer la prise de décision fondée sur des connaissances scientifiques concernant le risque.

Un modèle de gestion du risque qualité est schématisé dans le diagramme suivant (figure 10).

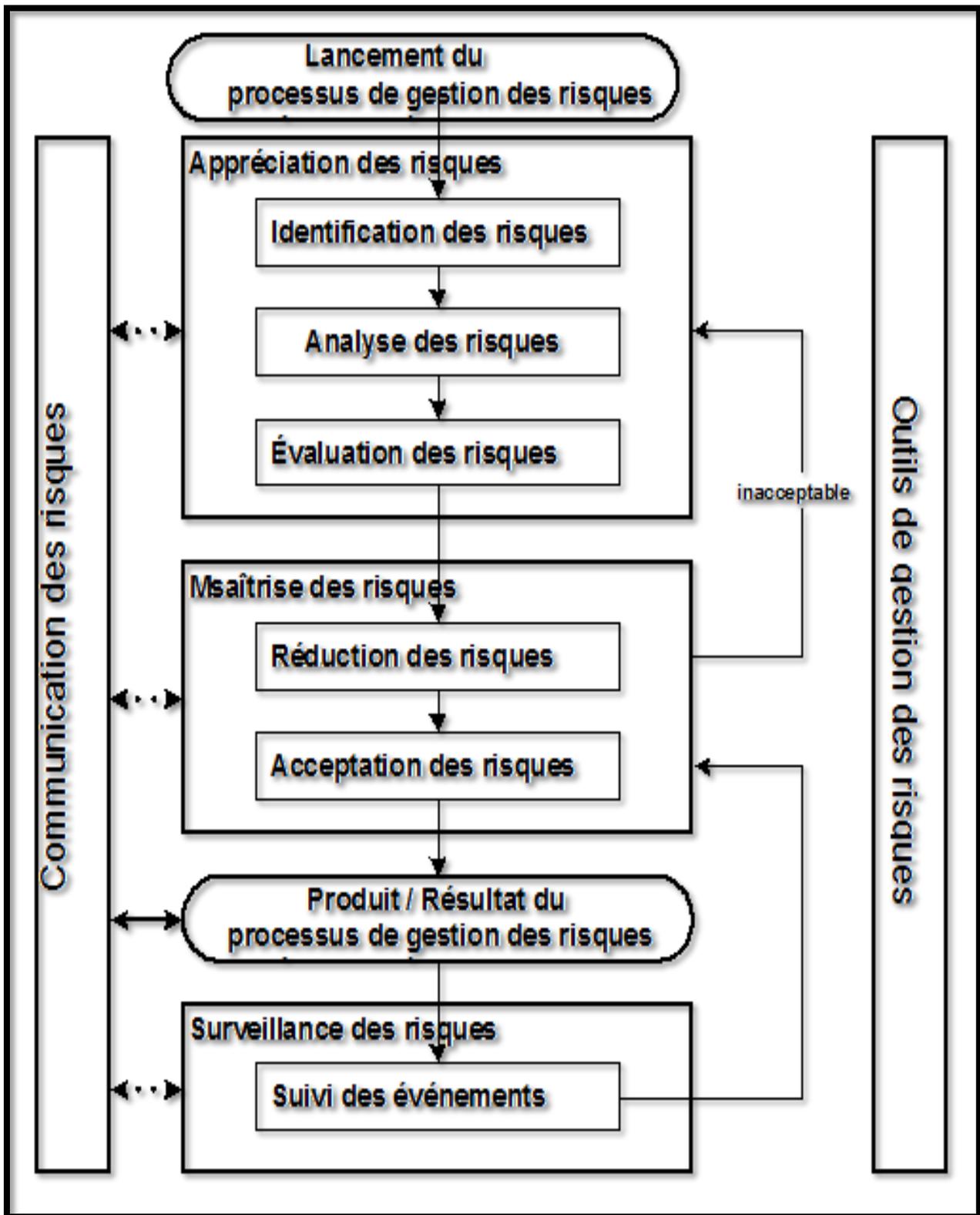


Figure10 : Schématisation de la démarche de la gestion des risques [42]

Initier et planifier un processus de gestion du risque qualité peut comporter les étapes suivantes :

5.1. Appréciation du risque Selon l'ICH Q9

L'appréciation du risque «risk assessment » consiste à identifier les dangers, à analyser puis à évaluer les risques associés à l'exposition de ceux-ci.

5.1.1. Identification du risque

Cela consiste à décrire de façon très précise le problème ou la question liée au risque.

Ces informations peuvent être tirées de données historiques, d'analyses théoriques, d'opinions éclairées, et de préoccupations des parties prenantes.

L'identification du risque doit répondre à la question : « Qu'est ce qui peut mal se passer ? ».

Afin de réaliser ces analyses, trois outils méthodologiques sont fréquemment utilisés dans l'industrie pharmaceutique : la méthode 5M ou diagramme d'Ishikawa, l'arbre des défaillances et l'audit.

5.1.2. Analyse du risque

Lorsque le risque est identifié, l'analyse du risque a pour but d'estimer le risque, en lien avec les dangers identifiés.

Il s'agit d'un processus quantitatif ou qualitatif qui lie la probabilité d'apparition des dommages et leurs gravités.

L'analyse du risque doit répondre à la question « Est-il possible que cela arrive souvent, et si oui : est-ce détectable ? ».

5.1.3. Evaluation du risque

L'évaluation du risque compare le risque identifié et analysé à des critères de risque donné.

Elle doit répondre à la question « Quelles conséquences cela aurait-il, quelle criticité ? ».

Cette comparaison permet de prioriser les risques, afin de déterminer des actions prioritaires à mettre en œuvre pour les maîtriser.

Le résultat de l'évaluation du risque peut être soit une estimation quantitative du risque, soit une description qualitative d'une gamme de risque.

Dans ce cas, le risque est désigné par des adjectifs qualificatifs tels que « critique », « majeur », « mineur », qui doivent être définis de la façon la plus précise possible.

Quand le risque est exprimé quantitativement, une probabilité numérique est utilisée. Elle correspond à la probabilité d'apparition d'un dommage liée à des circonstances favorables à la génération du risque.

5.2. Maîtrise du risque

Elle consiste à maîtriser le risque identifié et évalué, c'est le « risk control » ou « maîtrise des risques ».

L'étape de maîtrise du risque a pour objectif de diminuer l'impact des risques identifiés précédemment, par la mise en place d'actions correctives et / ou préventives.

Le risque est dit maîtrisé lorsqu'il est ramené à un niveau acceptable. La classification des risques, selon le niveau de criticité établi, sert alors de base pour décider de l'acceptation ou non du risque.

Si le risque est jugé acceptable, l'entreprise peut décider de ne pas mettre en place d'action corrective.

Si le risque encouru est estimé critique, l'entreprise va adopter des actions permettant de réduire sa gravité et/ou son occurrence et/ou sa non-défectabilité.

5.2.1. Communication sur le risque

Pour mener une appréciation et une maîtrise pertinente et efficace des risques, il est nécessaire d'avoir une communication entre les différents domaines impliqués dans le projet. « risk communication » est une exigence de l'ICH Q9.

La communication est indispensable tout au long du processus de gestion du risque pour partager les données et éviter la perte d'informations.

5.2.2. Revue du risque

Lorsque les mesures de gestion du risque sont mises en place, la dernière étape du processus est la réévaluation des risques, c'est le « risk review » ou « revue du risque ».

Les résultats du processus doivent être revus et suivis en permanence afin de prendre en compte les nouvelles connaissances et expériences acquises.

L'entreprise doit rester vigilante à ce que les actions correctives et préventives mises en place ne génèrent pas de nouveaux risques, ou n'augmentent pas l'importance d'autres risques existants. Ce sont les effets rebonds. [43]

6. Cadre réglementaire applicable au management de risque qualité

6.1. Normes ISO

ISO a pour traduction française organisation international de normalisation. Il s'agit d'une organisation non gouvernementale dont l'objectif principale est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielle.

Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant au secteur industriel technique et économique.

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les séries ISO9000, ISO9001, ISO9004, ISO 13485 pour les dispositifs médicaux.

Actuellement trois normes traitent le management du risque : L'ISO 31000 évoque les Principes généraux du management du risque. L'ISO 31004 et 31010 sont, quant à elles, des supports de l'ISO 31000. [43]

6.1.1. Norme ISO 31000(2018) « Management du risque – Lignes

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

ISO 31000 ne se prête pas à des fins de certification. Elle donne des orientations pour les programmes d'audit internes ou externes. Les organisations qui l'utilisent peuvent évaluer leurs pratiques en matière de management du risque au regard d'un référentiel reconnu au niveau international, qui offre des principes rigoureux pour un management et une gouvernance efficace.

6.1.2. Norme ISO 31004(2013) : propose aux organismes des lignes directrices de management efficace du risque par la mise en œuvre de l'ISO 31000:2009.

Cette norme propose :

-Une approche structurée pour gérer de façon optimale le passage de vos anciennes pratiques de management du risque à celles d'ISO 31000.

- Une explication des concepts sous-jacents d'ISO 31000 avec des recommandations et des exemples pratiques qui répondent aux besoins spécifiques.

-Des recommandations supplémentaires sur les principes et le cadre organisationnel de management du risque expliqué dans ISO 31000. [43]

6.1.3. Norme ISO 31010 (2019) : fournit des lignes directrices permettant de choisir et d'appliquer des techniques systématique d'évaluation des risques.

Cette deuxième édition annule et remplace la première édition parue en 2009. [43]

Elle donne des recommandations pour le choix et l'application des techniques d'appréciation du risque dans différentes situations.

Ces techniques visent à aider à la prise de décision en cas d'incertitude, à donner des informations relatives à des risques particuliers et dans le cadre d'un processus de management du risque.

6.2. Normes du Conseil International d'Harmonisation(ICH)

Le conseil international sur l'harmonisation des critères et conditions d'homologation d'acceptation et d'approbation des produits pharmaceutiques destinés à l'usage humain (ICH) est créé en avril 1990 lors d'une réunion organisée par l'EFPIA (Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques), à Bruxelles. Les autorités de réglementation pharmaceutique et les laboratoires pharmaceutiques de l'Union européenne, du Japon, et des ETATS-UNIS se sont rencontrés pour fixer et déterminer les normes à adopter pour la mise au point des nouveaux médicaments.[45]

6.2.1.Guidelines d'ICH : Les normes ICH sont constituées de 4 guidelines.

6.2.1.1. Guideline S(sécurité)

L'ICH a produit les directives de sécurité pour découvrir les risques potentiels tels que la cancérogénicité, la génotoxicité et la reprotoxicité.

Ces lignes directrices sont de S1 jusqu'à S12.[45]

6.2.1.2. Guideline E (efficacité)

L'ICH a produit les directives d'Efficacité concernant la conception, la conduite, la sécurité et le reporting des essais cliniques.

Cette guideline couvre également les nouveaux types de médicaments dérivés de procédés biotechnologiques et l'utilisation de techniques pharmacogénétiques / génomiques pour produire des médicaments mieux ciblés.

Ces lignes directrices sont de E1 jusqu'à E20.[45]

6.2.1.3. Guideline M (multi disciplinaire)

Ce sont des sujets transversaux qui ne rentrent pas uniquement dans l'une des catégories Qualité, Sécurité et Efficacité.

Elle comprend la terminologie médicale de l'ICH, le document technique commun (CTD) et le développement de normes électroniques pour le transfert d'informations réglementaires.

Ces lignes directives sont de M1 jusqu'à M13. [45]

6.2.1.4. Guideline Q (qualité)

L'ICH a produit les directives de Qualité pour assurer une approche plus flexible de la qualité pharmaceutique basée sur la gestion des risques selon les bonnes pratiques de fabrications.

Les lignes directives de cette guideline sont de Q1 jusqu'à Q14.

A travers ce travail, la ligne directive qui nous intéresse le plus est l'ICH Q9. Elle est dédiée à la gestion du risque qualité qui sera détaillé dans le titre suivant. [45]

6.2.5. ICH Q9 :

✓ Historique

Le Conseil International pour l'Harmonisation, ou ICH, a établi en 2005 la première version de l'ICH Q9 relative à la gestion des risques au sein des Industries Pharmaceutiques.

Avant l'élaboration de ce texte, la notion de gestion des risques était intégrée dans les lignes directrices des BPF.

Les entreprises suivaient ses principes mais la notion de gestion des risques n'était pas réellement intégrée au système de management qualité de l'entreprise.

C'est qu'en 2002, suite de la publication par la FDA du rapport « *GMPs for the 21th Century, A Risk-Based Approach* » que les principes de gestions des risques ont été considérés comme des éléments essentiels d'un système de qualité efficace.

✓ champ d'application

ICH Q9 est appliqué tout au long du cycle de vie des substances actives, des médicaments, des produits biologiques et biotechnologiques

Cette guideline s'applique donc aux étapes de développement, de fabrication, de distribution

Tous les corps de métiers de l'Industrie Pharmaceutique sont impliqués dans cette démarche.

✓ Composition de l'ICH Q 9

Cette guideline est constituée de 5 chapitres et de deux annexes :

- Chapitre 1 : Introduction.
- Chapitre 2 : Champs d'application.
- Chapitre 3 : Principes de la gestion du risque qualité.
- Chapitre 4 : Processus général de gestion du risque qualité.
- Chapitre 5 : Méthodologie de gestion du risque.
- Chapitre 6 : Intégration de la gestion du risque qualité aux activités de l'industrie et de la réglementation.

- Chapitre 7 : Définitions.
- Chapitre 8 : Références.
- Annexe I : Méthodes et outils de gestion du risque.
- Annexe II : Exemples d'application de la gestion du risque qualité.

✓ **ICH Q9 et la gestion du risque**

La gestion des risques fait maintenant partie intégrante d'un système de management qualité efficace et sûr.

L'ICH Q9 explique les principes de la gestion du risque qualité, le processus général de gestion du risque qualité.

Il décrit le management d'une approche systématique de la gestion des risques qualité en proposant une méthode et des outils ainsi, l'intégration de la gestion du risque qualité aux activités de l'industrie.

6.3. Bonnespratiques de fabrication(BPF)

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

Les BPF sont une exigence réglementaire importante dans la stratégie industrielle puisqu'elles permettent de diminuer les coûts liés à la non-qualité.

Les BPF 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 portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle qualité de produit.[26]

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. [26]

6.3.1.L'intégration et l'impact de l'ICH Q9 sur les BPF

Un amendement au chapitre I du guide des BPF (gestion de la qualité) a été publié en février 2008 .Il est entré en vigueur en juillet 2008.

Cet amendement a intégré les principes de gestion du risque qualité dans ce chapitre.

Le guide des BPF N°2011/8 bis, a mis à jour le chapitre I « gestion de la qualité » intégrant les principes de l'ICH Q9.

En effet, il est indiqué que le système d'assurance de la qualité doit être contrôlé par un « système qui inclut le concept de bonnes pratiques de fabrication, de contrôle de la qualité et de gestion du risque qualité ».[46]

Actuellement, les BPF ont été modifiées en 2014 et intègrent désormais l'ICH Q9 en chapitre III. Bien qu'aucun outil méthodologique présenté dans l'ICH Q9 ne soit obligatoire, il convient néanmoins de préciser que l'absence de stratégie de gestion des risques peut être considérée comme une insuffisance lors des inspections, au regard des BPF. [26]

7. Outils de gestion du risque qualité

Afin de maîtriser les risques inhérents à la production de médicaments, plusieurs outils et méthodes existent.

Elles permettent de trouver les causes racines des problèmes rencontrés et de mettre en place des actions adaptées et efficaces pour prévenir et corriger ces écarts.

Les outils inscrits à l'ICH Q9 sont :

- ✓ AMDE.
- ✓ AMDEC.
- ✓ HACCP.
- ✓ HAZOP.
- ✓ ADF (Arbre des défaillances).
- ✓ PHA (Preliminary hazard analysis).
- ✓ RRF (classement et filtration des risques).[47]

7.1. AMDE (Analyse de Modes de Défaillances et de leurs Effets)

Il s'agit d'un outil puissant pour résumer les grands modes de défaillance, leurs causes et leurs effets probables sur les résultats et/ou l'efficacité du produit.

Une fois les modes de défaillance établis, la réduction du risque peut être utilisée pour éliminer, réduire ou maîtriser les défaillances potentielles.

L'AMDE peut s'appliquer aux locaux et équipements. Elle peut être utilisée pour analyser une opération de fabrication et son impact sur un produit ou un processus.

L'AMDE peut être employée pour établir les priorités en matière de risque et contrôler l'efficacité des activités de maîtrise du risque.

Les résultats de l'AMDE peuvent servir de base aux activités de conception ou à une analyse plus approfondie.

7.2. AMDEC(analyse de mode de défaillances, leurs effets et leurs criticités)

Dans le domaine pharmaceutique ; La méthode AMDEC s'applique bien à la conception d'un nouveau produit et à la mise au point d'un procédé de fabrication ou un processus pour identifier les points de défaillances. C'est une méthode préventive.

L'AMDEC complète la première démarche qui est appelé L'AMDE d'où la lettre finale « C » de la criticité.[48]

L'AMDEC est un outil d'analyse des risques permettant d'identifier les risques potentiels les plus critiques grâce à un système de cotation, afin de prioriser les actions à mettre en place pour réduire ou contrôler les risques les plus critiques.

L'AMDEC donne un cadre pour lister les risques et les classer les uns par rapport aux autres.

C'est une démarche proactive permettant d'identifier les faiblesses et les risques d'un processus.

7.2.1. Principe de l'AMDEC

L'AMDEC est une technique d'analyse de travail en groupe très efficace par la mise en commun de l'expérience et de la compétence de chaque groupe de participant du groupe de travail cette méthode fait ressortir les actions correctives à mettre en place.

Tableau n°03: Principe de la méthode AMDEC

Principe générale			
Les 4 questions de base de l'AMDEC			
Mode de défaillance potentielle	Effets possibles	Causes possibles	Détection
Qu'est-ce qui pourrait aller mal ?	Quels pourraient être les effets ?	Quels pourraient être les causes ?	Quelles sont les actions de contrôle ?

L'AMDEC se déroule en différents étapes :

Etape 01 :

Analyse fonctionnelle : Pour analyser les défaillances d'un système, il est nécessaire auparavant de bien identifier à quoi doit servir ce système : c'est à dire de bien identifier toutes les fonctions que ce système doit remplir.

Etape 02 :

Analyse de défaillances : cette étape consiste à chercher toutes les modes de défaillances du système même s'ils sont mineurs et identifier leurs causes et leurs effets qui pouvant être identifiés par le diagramme causes-effets.

Etape 03 :

Analyse de la criticité : la criticité est définie comme le produit de la probabilité d'apparition du mode de défaillance(P) ; la sévérité(S)de ses conséquences et sa détectabilité (D).

Criticité = S x P x D.

Plus la criticité est importante, plus le mode de défaillance considéré est préoccupant.

La particularité de l'AMDEC est la nécessité de mettre en place une grille de cotation.

Cette grille permet d'appliquer le même référentiel de cotation pour chaque défaillance et positionner la criticité des défaillances les unes par rapport aux autres.

Le choix de cotation des paramètres dépend du sujet d'analyse, des résultats recherchés et de l'analyseur et c'est à l'équipe d'analyseurs de déterminer les valeurs des paramètres parce qu'il n'existe pas de mesures universelles de criticité.

Une grille de cotation prend en compte les paramètres suivants :

- ✓ La fréquence ou la probabilité (P) que le danger devienne un dommage c'est à dire que l'accident ou la défaillance se produise.

Tableau n°04: Exemple de grille de cotation de probabilité.

Niveaux.	Probabilité	Définition
Niveau 1.	Défaillance rare.	Un risque qui résulte d'un phénomène qui se produit moins d'unefois tous les 5 ans.
Niveau 2.	Défaillance possible.	Un risque qui résulte d'un phénomène qui se produit moins d'unefois tous les 2 ans.
Niveau 3.	Défaillance probable.	Un risque qui résulte d'un phénomène qui se produit au moins 1 fois/ans.
Niveau 4.	Défaillance très probable.	Un risque qui résulte d'un phénomène qui se produit au moins 1 fois/mois.

- ✓ Sévérité(S) : est l'importance des conséquences que la défaillance pourrait générer lors de son apparition en cours d'utilisation du produit ou éventuellement au cours de sa production.

Tableau n°05 : Exemple de grille de cotation de sévérité.

Niveaux	Sévérité	Définition
Niveau 1.	Conséquences mineures.	Risque n'ayant aucun effet sur la qualité du produit.
Niveau 2.	Indices avec impacts.	Risque provoquant une gêne mineure sur la qualité du produit.
Niveau 3.	Conséquences sévères.	Risque engendrant des Réclamations, un arrêt de production, une perte significative de la qualité et l'efficacité du produit.
Niveau 4.	Conséquences très sévères.	Haut risque de sécurité sur le patient et le personnel pouvant entraîner la mort. La pérennité de l'entreprise menacée.

- ✓ Défectabilité du risque(D) : C'est la probabilité de non-détection ou « de non-défectabilité » de la cause de la défaillance. Si le produit en cours de production a une défaillance quelconque, le plan de contrôle de la production aura plus ou moins de chance de la détecter.

Tableau n°06: Exemple de grille de cotation de défectabilité du risque.

Niveaux.	Défectabilité	Définition
Niveau 01	Bon	Défaillance détectable, au premier niveau.
Niveau 02	Moyen	Défaillance détectable à un second niveau.
Niveau 03	Faible	Défaillance parfois détectée, point non contrôlé, détectée par hasard.
Niveau 04	Inexistant	Défaillance rarement détectée avant d'atteindre un Point incontrôlables.

Etape 04 :

Actions correctives menées : Après la mise en évidence des risques de défaillances critiques, il est impératif que des actions correctives ou préventives soient entreprises.

Une diminution de la criticité pourra être obtenue en jouant sur un (ou plusieurs) terme(s) du produit SxPxD[48]

7.3. HACCP (analyse des dangers et maîtrise des points critique)

C'est une méthode formelle permettant d'identifier et contrôler les sources de variation dans les procédés critiques qui peuvent mener à un danger.

Il s'agit d'une approche structurée qui applique des principes techniques et scientifiques à l'analyse, l'évaluation, la prévention et la maîtrise du risque dues à la conception au développement, à la production et à l'utilisation de produits.

L'HACCP est un outil systématique proactif et préventif destiné à garantir la qualité la fiabilité et la sécurité d'un produit-

Cette méthode s'intéresse aux dangers biologiques, chimiques et physiques. Et cela non seulement dans le procédé de fabrication du produit mais aussi dans les autres phases de son cycle de vie.

C'est pour cette raison que cette méthode est principalement utilisée dans l'industrie pharmaceutique sur des sites de production de biotechnologies/ stériles.

Aujourd'hui, cet outil de gestion des risques est utilisé à l'international afin de garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité d'un produit.

7.3.1.Étapes préalables à la réalisation de l'HAC

7.3.1.1.Etapes préliminaires : se résumant dans :

- ✓ La constitution de l'équipe.
- ✓ La description complète du produit.
- ✓ La construction de diagramme des opérations (de la matière première à l'expédition).
- ✓ La vérification de ce diagramme sur le terrain.[26]

7.3.1.2. Etapes principales : qui se composent de sept étapes présentées dans le schéma suivant.[26]

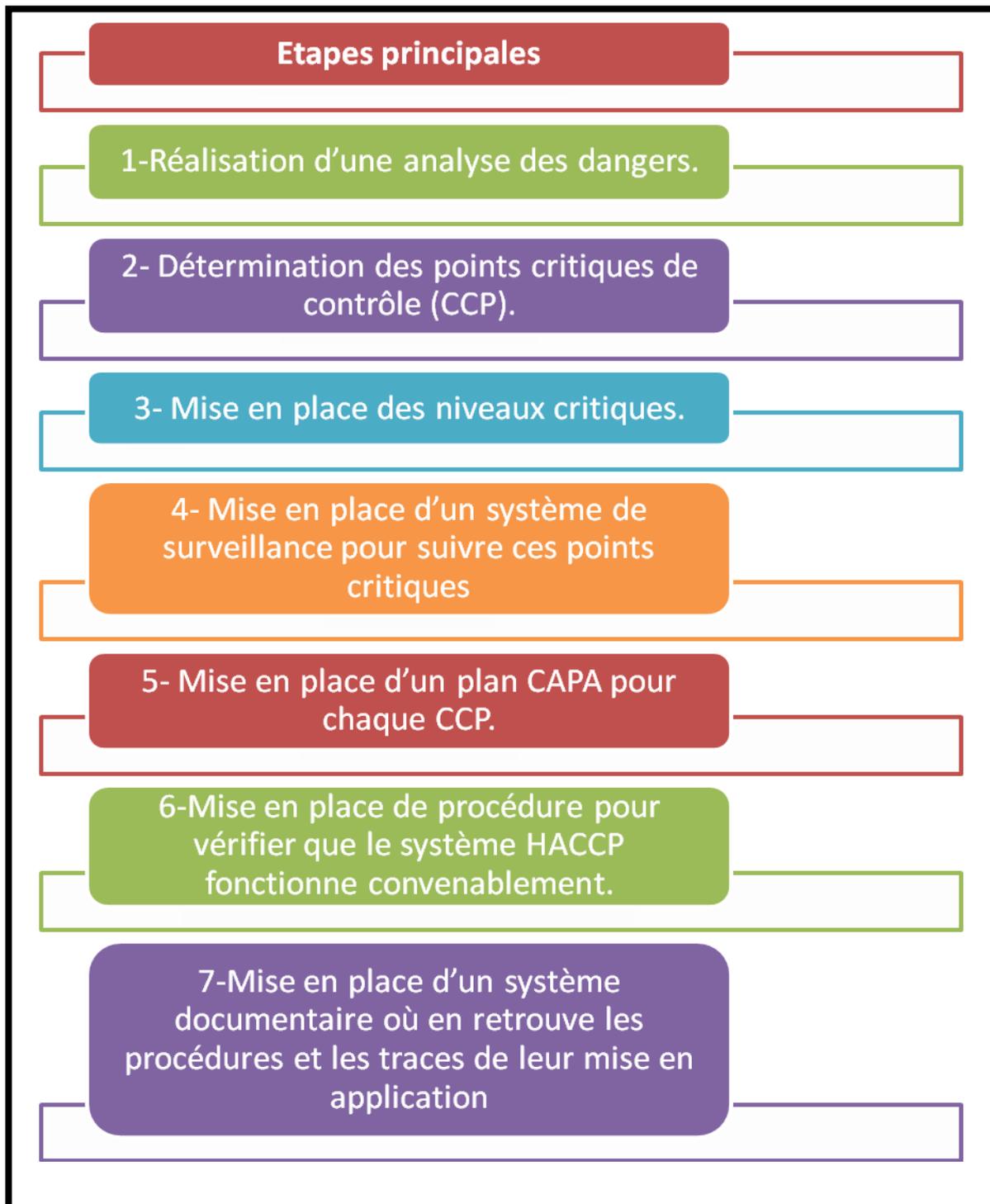


Figure n°11 : Etapes principales à la réalisation de l'HACCP.

7.4. HAZOP (Analyses des dangers-exploitabilité)

L'HAZOP a été créée en 1965 par une entreprise spécialisée dans la chimie « Imperial Chemical Industries » afin de sécuriser les installations et d'améliorer les processus.

La méthode a d'abord été adoptée par les industries chimiques, pétrolières et nucléaires avant d'être citée dans l'ICH Q9 comme outil d'analyse de risque en 2005.

L'HAZOP est une démarche de recherche tout type de risques, elle sert à vérifier si les mesures de maîtrise des risques ont bien été prises.

L'intérêt de l'HAZOP réside dans son utilisation comme un outil de communication lors de prises de décisions concernant des problématiques liées aux BPF dont plusieurs types d'anomalies peuvent ainsi être identifiées (Particules métalliques dans les comprimés, mauvais écoulement du grain, morceaux de joint dans les comprimés, clivage, collage....).

Elle est plutôt réservée à un système qui est déjà bien connu, c'est-à-dire que lors de la mise en place de l'étude, les experts possèdent déjà une bonne connaissance du système étudié.

L'HAZOP se déroule en 4 étapes suivantes :



Figure n°12 : Etapes de l'HAZOP

7.5. PHA (Analyse préliminaire des risques)

Une analyse de risque préliminaire est une évaluation du niveau de risque qualitatif et quantitatif impliqué dans une situation clairement définie qui implique un danger potentiel.

L'analyse des risques est réalisée en amont de l'activité afin de préciser toutes les zones problématiques potentielles et de mettre en place un plan pour relever les défis qui pourraient survenir.

PHA est une analyse semi-quantitative qui peut être utilisée :

- ✓ En tant qu'étude de risque initiale à un stade précoce d'un projet.
- ✓ Comme première étape d'une analyse détaillée des risques d'un concept de système ou d'un système existant.
- ✓ En tant qu'analyse complète des risques d'un système simple. [49]

La méthode PHA permet de :

- ✓ Identifier tous les dangers potentiels et les événements accidentels pouvant conduire à un accident.
- ✓ Classer les événements accidentels identifiés en fonction de leur gravité.
- ✓ Identifier les mesures de contrôle des risques et les actions de suivi requis. [49]

Les étapes de PHA sont expliquées dans la figure suivante

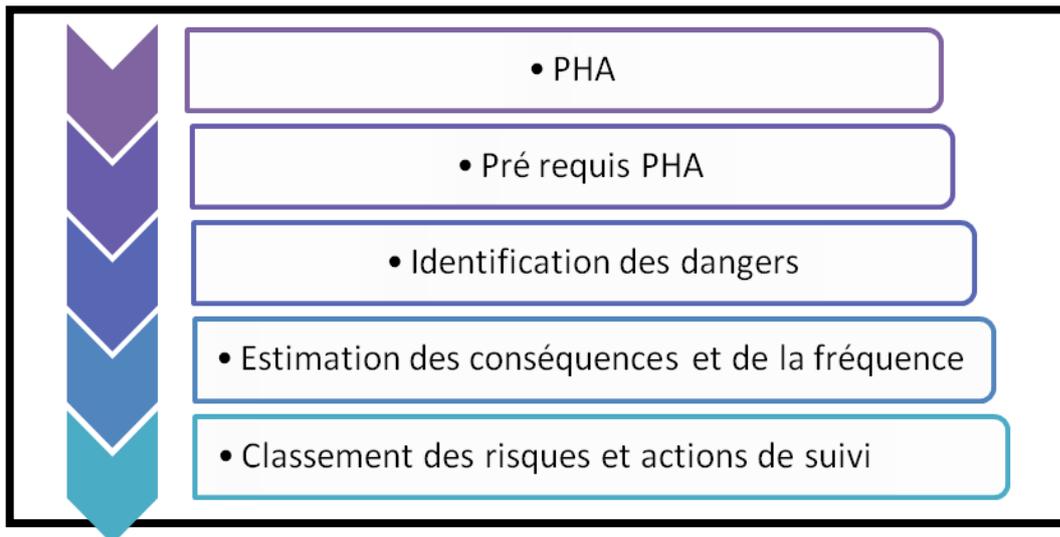


Figure n°13 : Etapes de PHA

7.6. Arbre des défaillances (ADF)

Un arbre de défaillance représente de façon synthétique l'ensemble des combinaisons d'événements qui peuvent conduire à une défaillance.

Construire un arbre revient à répondre à la question « comment telle défaillance peut-elle arriver ? ».

La méthode de l'arbre de défaillance comprend une partie qualitative, qui correspond à la construction de l'arbre et la recherche des coupes minimales, et une partie quantitative qui vise à évaluer les probabilités d'occurrence au niveau des événements élémentaires, des coupes minimales et au niveau de la défaillance. Le schéma suivant représente une construction de l'arbre de défaillance.

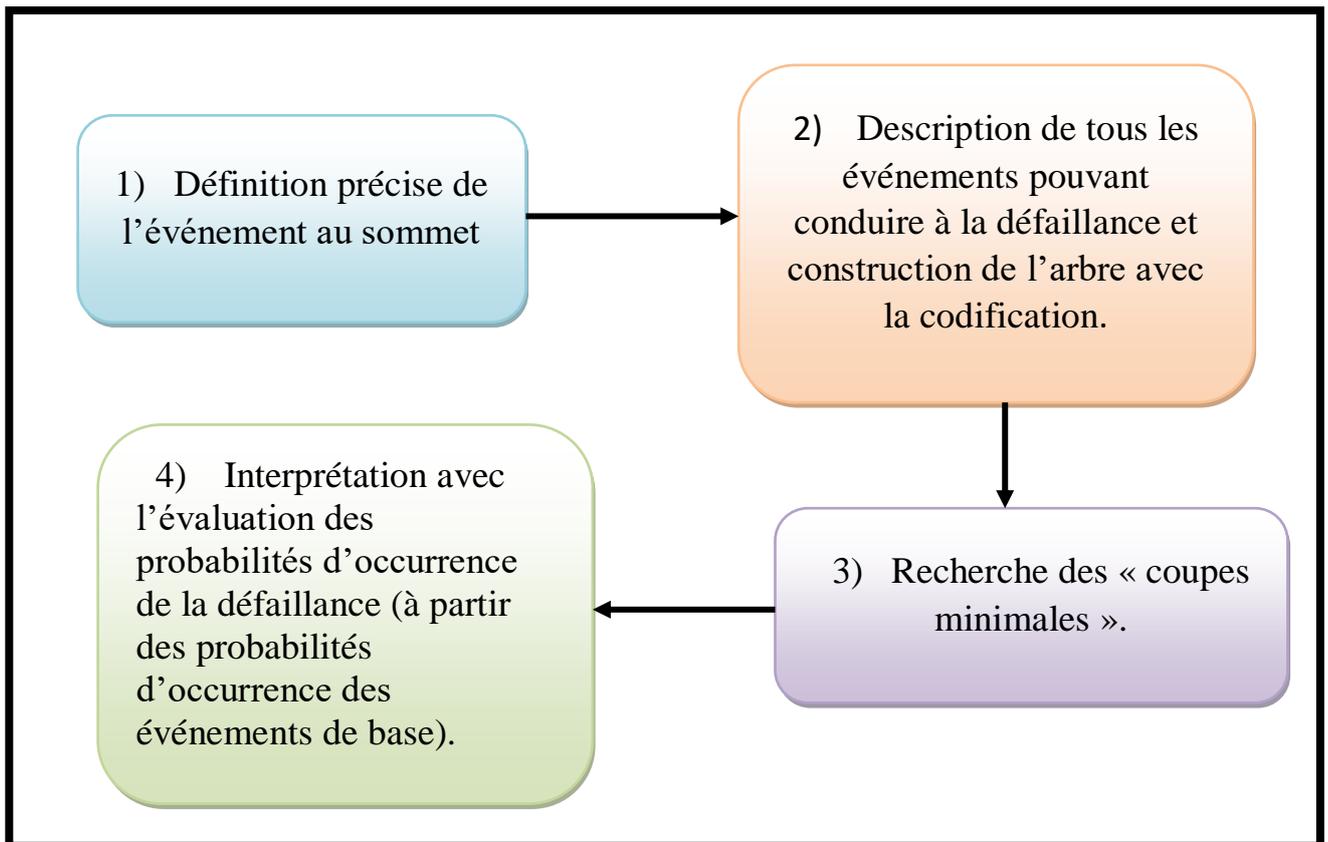


Figure n°14: Construction d'un arbre de défaillance

7.7. RRF (classement et filtration des risques)

C'est une méthode qui permet de réaliser une macro analyse systémique et de dresser une cartographie des risques pour identifier ensuite les actions prioritaires.

À visée macroscopique, le RRF offre l'avantage d'une visualisation claire et rapide des risques.

Cette méthode décompose le risque global en composantes puis évalue ces composantes et leurs contributions individuelles au risque global.

C'est l'outil le plus adapté pour comparer et gérer un «portefeuille» de risques complexes.

7.8. Méthodes de base simple

Des techniques simples sont aussi utilisées par les industries pharmaceutiques qui permettent de faciliter et de simplifier l'organisation des données et les prises des décisions, les plus utilisées sont :

7.8.1. Diagrammes : qui permettent une représentation visuelle simplifiée et structurée des données.

7.8.2. Formulaire de vérification

7.8.3. Cartographie de processus: il s'agit d'une représentation graphique qui permet de visualiser l'ensemble des processus d'une entreprise et de leurs interactions (données d'entrée et de sortie, contraintes et moyens afférents, ...).

7.8.4. Schémas de cause à effets : qui permettent de comprendre les causes et les raisons contribuant à un problème ou à une question donnée (diagramme Ishikawa ou diagramme en arrête de poisson).

7.9. Outils statistiques complémentaires

Ce sont des outils statistiques permettant d'évaluer des données de façon efficace, de faciliter la prise de décision sur des bases plus fiables.

Les principaux outils statistiques couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique sont :

7.9.1. Cartes de contrôle ou un graphique de contrôle : est un outil utilisé dans le domaine de contrôle de qualité afin de maîtriser un processus. Elles permettent de suivre les fluctuations d'une caractéristique mesurable et d'en diagnostiquer les situations non maîtrisées. [26]

7.9.2. Plan d'expérience : est l'un des outils de la qualité. C'est une suite d'essais organisée à l'avance de manière à déterminer en un minimum d'essais et avec un maximum de précision l'influence de multiples paramètres sur une ou plusieurs réponses. [26]

7.9.3. Histogrammes : L'Histogramme est un graphique en colonnes représentant la distribution des fréquences d'une variable, selon un format standardisé facilement compréhensible. [26]

Il est en particulier utilisé en gestion de la qualité lorsque les données sont obtenues lors d'une fabrication.

7.9.4. Analyse de capacité des procédures : est le rapport entre la performance souhaitée et la performance réelle d'un processus.

C'est l'étude des caractéristiques numériques d'un procédé par rapport à une fourchette

« Acceptable ». Cela permet de mesurer la capacité du procédé à satisfaire la performance attendue. Les calculs de capabilité utilisent les fondements des lois statistiques dont la plus utilisée est la loi normale.[26]

7.9.5. Diagramme de Patero :Le diagramme de Pareto tient son nom d'un économiste et sociologue italien Vilfredo Pareto qui décrivait la répartition des richesses de la façon suivante ; 80% des richesses en Italie sont détenues par 20% de la population.[46].

Tableau n°07: Les outils de gestion du risque et leur utilisation. [26]

Outils de gestion de risque	Le(s) cas d'utilisation.
AMDE	<ul style="list-style-type: none"> -Etablir les priorités en matière de risque et suivre l'efficacité des activités de maîtrise du risque. - Analyser une opération de fabrication et son impact sur un produit ou processus. -Identifier les éléments/opérations au sein du système qui le rend vulnérable.
AMDEC	<ul style="list-style-type: none"> -Identifier et évaluer les défaillances et risques associés aux procédés de fabrication.
HACCP	<ul style="list-style-type: none"> -Identifier et gérer les risques associés aux dangers d'origine physique, chimique et biologique (y compris la contamination microbiologique).
HAZOP	<ul style="list-style-type: none"> -Appliquée aux procédés de fabrication, y compris à la sous-traitance de production et de développement, ainsi qu'aux fournisseurs, aux équipements et aux locaux utilisés pour les substances actives et les médicaments. - Utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour évaluer les risques liés à la sécurité des procédés.
PHA	<ul style="list-style-type: none"> -Analyser des systèmes existants ou identifier des dangers dans les cas où le recours à une méthode plus spécifique n'est pas possible. - Le cadre de la conception de locaux, de procédés ou de produits, et pour évaluer les différents types de dangers liés à un type de produit, une classe de produits ou à un produit particulier. -Les premières étapes du développement d'un projet lorsque peu d'informations ou de détail ou de procédures opératoires sont disponibles.
RRF	<ul style="list-style-type: none"> -Etablir les priorités en matière d'inspection /audit de sites de fabrication par les autorités compétentes ou les industriels.
ADF	<ul style="list-style-type: none"> -Établir le lien avec la cause principale de la défaillance. -Utilisé pour enquêter sur les améliorations prévues. -Evaluer l'impact de facteurs multiples sur un problème donné.

8. Contamination Croisée

8.1. Définition de la contamination

Selon BPF 2021 chapitre II, la contamination est « l'introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport » [42] Ce qui entrainera une altération de la qualité du produit fini et par conséquent sa sécurité et son efficacité.

8.2. Définition de la contamination croisée

La contamination croisée est définie par les BPF 2021 chapitre II comme la « contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit ».

8.3. Types de contamination croisée

Deux types sont à distinguer :

- ✓ Contamination successive : lorsqu'un équipement est utilisé pour fabriquer plusieurs produits différents. Un résidu du précédent produit reste dans l'équipement et vient contaminer la fabrication suivante.
- ✓ Contamination simultanée : lorsque plusieurs produits différents sont fabriqués de façon simultanée dans des zones proches. Le personnel et le matériel peuvent être à l'origine d'une telle contamination en transportant le produit d'une zone vers une autre, d'où l'intérêt de la maîtrise des flux.

PARTIE PRATIQUE :
Analyse de risque AMDEC
des CONTAMINATIONS
CROISEES au sein du service
production d'un site multi
produits.

Problématique

Problématique

La gestion du risque qualité est un processus primordial au sein du site de production AT-PHARMA, qui s'applique à tous les produits pharmaceutiques fabriqués et conditionnés sur ce site. Ces produits sont des médicaments sous formes sèches non antibiotiques (comprimés, gélules, poudres, granules et capsules molles.)

Afin d'étudier les différents risques rencontrés, cette unité de production possède une procédure rigoureuse de management risque qualité.

Le site est spécialisé dans les petites séries, brassant huit produits sur sept lignes de conditionnement ; il est possible en effet de conditionner plus de deux produits différents par jour sur la même ligne. Ce qui rend, par conséquence, le risque de contamination croisée majoritaire.

Le site AT-PHARMA adopte la méthode d'analyse du risque AMDEC (Analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leurs criticité), vue son efficacité pour prévenir les risques potentiels liés à un produit ou à un processus de production.

Une étude plus ciblée de gestion de risque de la contamination croisée sera développée, à travers les étapes suivantes.

CHAPITRE I :
ORGANISME D'ACCEUIL
HYDRAPHARM

1. Groupe HYDRAPHARM

Etablie en 1995, HYDRAPHARM est une société pharmaceutique de pointe en Algérie. Et cela, à travers ses 8 entreprises qui couvrent le territoire national. [47]

Cette société a étendu ses opérations allant de la distribution jusqu'à d'autres activités comme la production de médicaments et la promotion médicale

En 2007, les perspectives de cette société ont évolué dès l'arrivée de WALLGREENS BOOTS ALLIANCE en tant qu'un nouvel actionnaire. Grâce à ce géant mondial, la société vise à devenir, dans le moyen et le long terme, la plateforme principale de développement dans le Nord et l'Ouest africain. [48]

Le Groupe HYDRAPHARM, a réalisé en 2012 une unité de production de médicaments AT PHARMA à Khemis Miliana (wilaya de AinDefla), conçue aux normes et standards internationaux.

Répondant aux normes des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et dotée des technologies les plus récentes, cette unité est dédiée à la production des formes sèches (comprimés, gélules, poudres, granules et capsules molles).

L'unité de production exploite sept (7) lignes de conditionnement avec une capacité de production annuelle de 70 millions de boites. [48]

Cet investissement permettra au Groupe HYDRAPHARM de supporter son développement sur le marché régional et continental.

2. Développement du groupe HYDRAPHARM

Dans la figure n°15 ci-dessous une présentation de l'évolution du groupe HYDRAPHARM et ses filiales. [48]

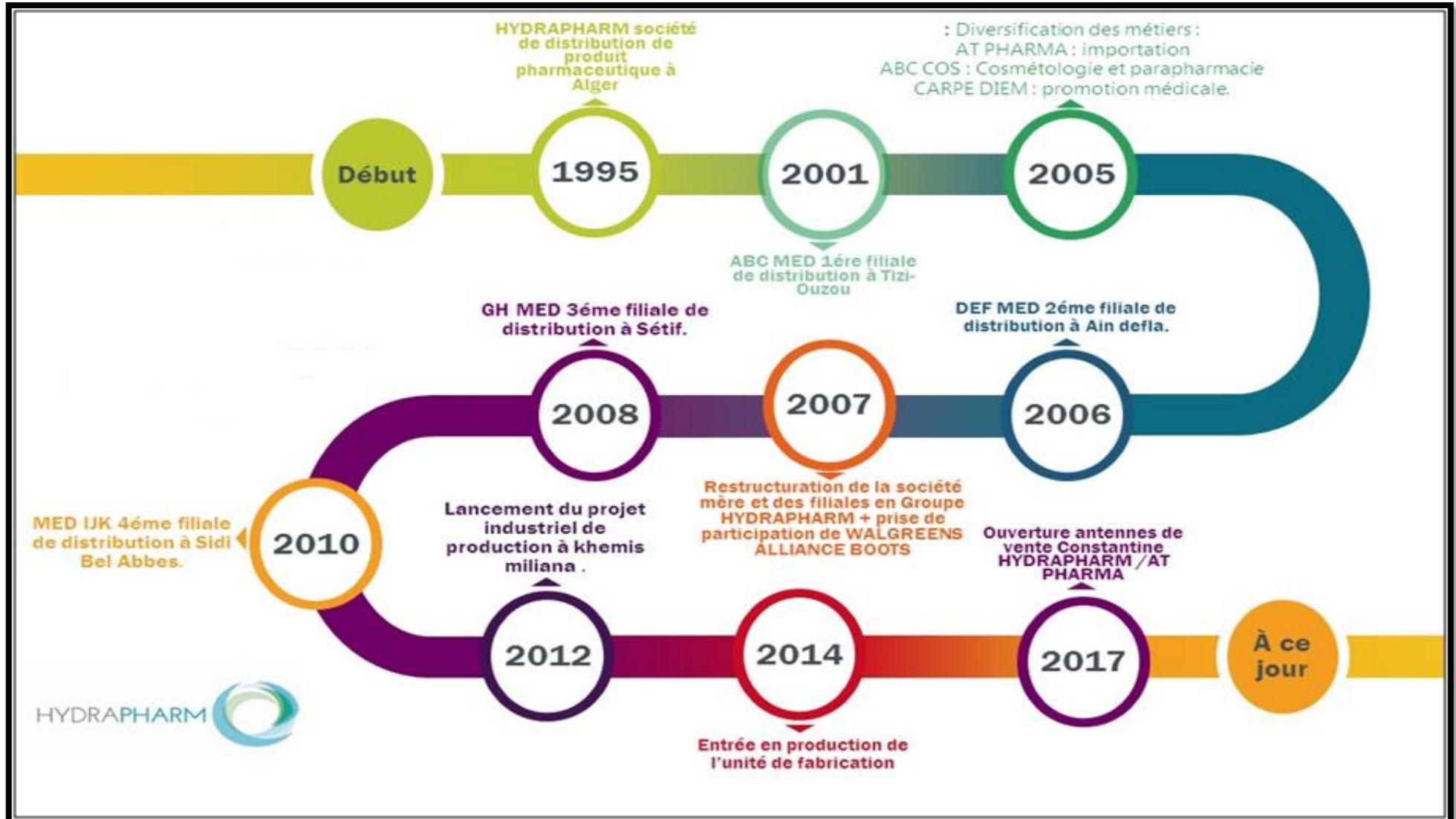


Figure 15 : Développement du groupe HYDRAPHARM

Notre stage s'est étalé sur une période de 2mois au niveau de la filiale AT-PHARMA

3. Présentation du site AT PHARMA

Ce travail a été fait en collaboration avec l'équipe d'assurance qualité d'AT PHARMA pour analyser les différents risques existants au sein de leur site multi produits.

Le site ATPHARMA est constitué de quatre bâtiments avec une superficie globale d'environ 8300 m². [49]

A .Bâtiment principal (Production) : il se compose de deux niveaux (étages)

Niveau0: se compose de deux zones :

- Zone destinée à la production et au conditionnement des formes pharmaceutiques (poudres en sachets, comprimés en blister), avec une surface totale de 2500 m².
- Aire déstockage pour matières premières, articles de conditionnement et produits finis, avec une surface d'environ 700 m² (capacité de 700 palettes environ).

Niveau 1 : représente une aire abritant les utilités avec une surface totale d'environ 640 m².

B. Bâtiment annexe : se résume en Aires auxiliaires et contrôle qualité.

C.Bâtiment3 : représente l'extension des activités de production et Aire de stockage.

D. Bâtiment 4 : est réservé pour les moyens généraux, il possède 2 niveaux de 100 m² chacun environ.

4. Organisation de la zone de production du site AT-PHARMA

La zone de production est composée des zones suivantes, dont le plan est représenté à la figure n° 16.

- ❖ *Zone de pesée :* La pesée des matières premières doit s'effectuer dans une zone de pesée distincte conçue à cet effet, avec, par exemple un système de dépoussiérage.
- ❖ *Zone de Fabrication* des intermédiaires ou mise en forme galénique (gélules, comprimés, etc.)
- ❖ *Zone de conditionnement* qui est divisée en deux compartiments :

- Le premier compartiment est réservé au conditionnement primaire (remplissage des sachets).
- Le deuxième compartiment sert à la réalisation des conditionnements secondaires (la mise en étui).

En effet, avant de passer à la fabrication d'un autre produit, un vide de ligne et de nettoyage est obligatoire, permettant une décontamination complète des locaux et du matériel utilisé ainsi que l'insertion du format du nouveau produit.

5. ORGANIGRAMME de la société AT-PHARMA

A l'intérieur de la société AT PHARMA plusieurs départements travaillent en collaboration permanente pour assurer la bonne qualité des médicaments produits. Ces départements sont représentés dans l'organigramme suivant (figure n° 17).[48]

Notre travail était au niveau du département d'assurance qualité.

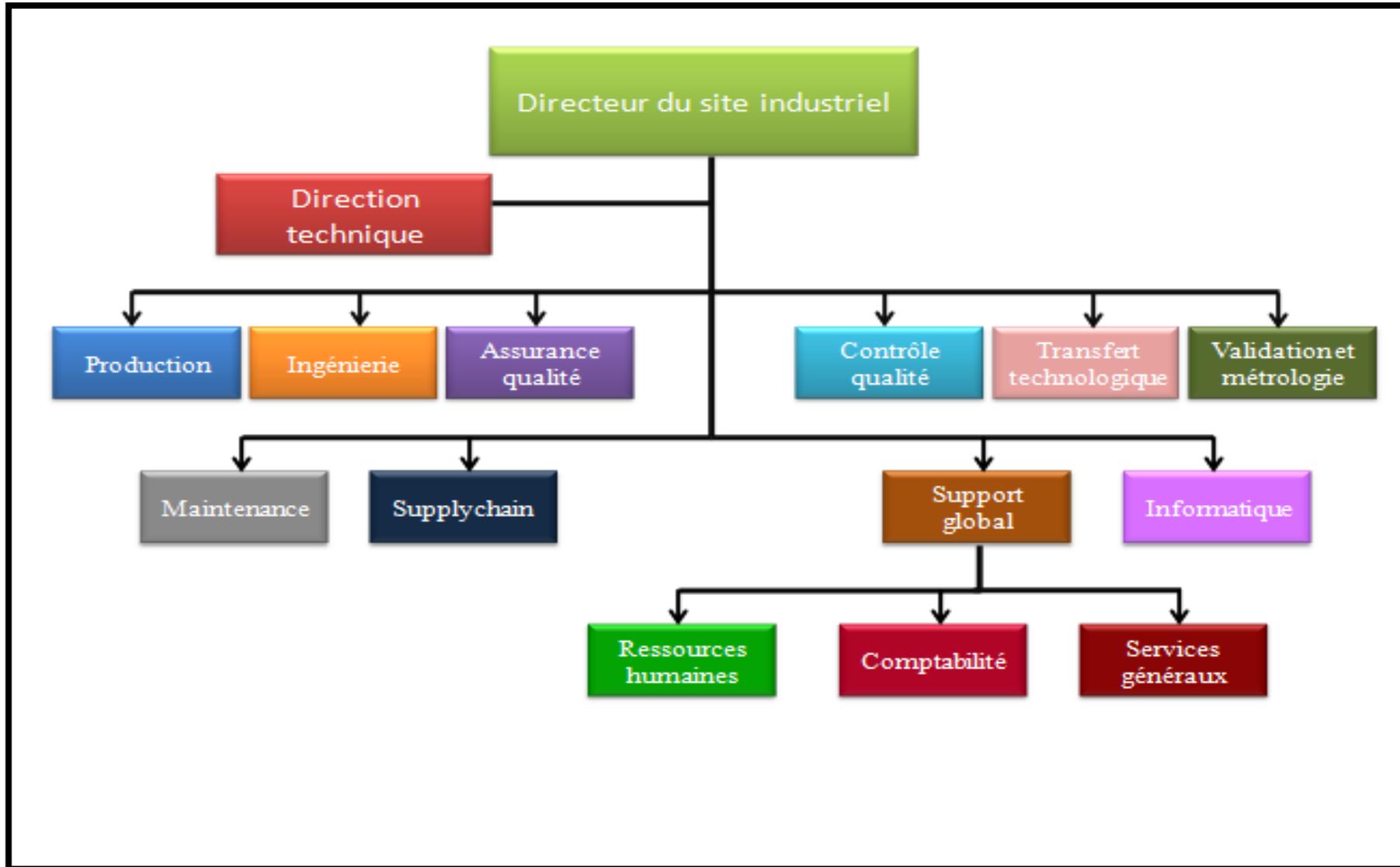


Figure 17 : Organigramme de la société AT PHARMA

6. Gammes produites par la société AT-PHARMA

Le tableau n°08 ci -dessous présente la liste des gammes produites par AT PHARMA.[48]

Tableau 08 : les gammes produites par AT PHARMA

Gamme IPSEN	Gamme MSD	Gamme propre
-Smecta orange vanille 3g	-Fortzaar 100mg/25mg	-Bestens10mg , 5mg et 2.5mg.
-Smecta fraise 3g	-Hyzaar 50mg/12.5mg	
-Bedelix 3g	-Cozaar50mg et 100mg.	
-Forlax 4g et 10g		

Actuellement la société AT PHARMA est entraine de valider le processus de fabrication de quelques produits génériques.

CHAPITRE II :
METHODOLOGIE DE LA
GESTION DU RISQUE

1. Choix de la méthode

La méthode utilisée pour cette étude est l’AMDEC, en vue de ses atouts multiples et divers tel que sa simplicité, son efficacité et son adaptation aux différents objectifs fixés.

C’est une méthode qui permet à la fois d’identifier à l’avance les risques de défaillances d’un processus, leurs effets ainsi que leurs causes éventuelles

Elle permet par la suite leur classification selon leur criticité en mettant des actions préventives ou correctives dans l’intention de les éliminer ou au moins de réduire leur importance d’où sa qualification de processus d’amélioration continue ; ce qui correspond à nos attentes.

Elle se réalise à l’aide d’un tableau comme celui présenté.

Tableau n°09 : tableau AMDEC

Opération/ étape du processus	Mode de défaillance	Effets	Cause	S	P	D	PR	Contrôles existants	Risque accepté ?

La méthode AMDEC est une démarche proactive à 6 étapes présentées dans le schéma suivant.



Figure n° 18 : Etapes de la méthode AMDEC

2. Méthodologie

2.1. Etape n°1 : Initialisation

Une étape préparatoire d'une extrême importance mais souvent négligée lors du commencement pourtant, il est fortement recommandé au coordinateur ou responsable de bien prendre le temps de mettre en place une équipe pluridisciplinaire dont laquelle chacun contribue avec des idées différentes et faisant bénéficier les autres de son expérience.

2.1.1. Equipe responsable de l'étude

Les activités de gestion du risque qualité sont habituellement prises en charge par une équipe pluridisciplinaire.

Il est important d'identifier le responsable de la mise en place de la démarche, et les personnes qui assurent sa réalisation.

L'équipe devrait :

- ✓ Assumer la responsabilité de coordonner la gestion du risque qualité au travers des diverses fonctions et services de leur organisation
- ✓ Veiller à ce qu'un processus de gestion du risque qualité soit défini, déployé et examiné et que les ressources nécessaires soient disponibles

La réalisation de ce travail était en collaboration avec une équipe qui est composée de différentes personnes compétentes :

- ✓ Responsable d'assurance qualité ;
- ✓ Responsable de production ;
- ✓ Chefs de lignes de fabrication des formes sèches ;
- ✓ Chef de ligne du conditionnement primaire ;
- ✓ Chef de ligne du conditionnement secondaire ;
- ✓ Responsable de maintenance.

2.2. Etape n°2 : Analyse fonctionnelle (Diagramme des opérations de production)

Considérée comme étant une étape d'appréhension du processus de fabrication, l'analyse fonctionnelle est constituée d'un ensemble de procédés parfaitement organisés et liés.

Chacun de ces procédés est composé à son tour d'un nombre considérables d'activités et de tâches coordonnées entre elles.

Afin de déterminer les risques au cours du processus de production, les étapes ont été décomposées (figure n°19). Ensuite, pour chaque opération, les risques de contamination croisée ont été énumérés.

L'étape de Fabrication, allant de la pesée jusqu'à la mise en forme, ainsi les étapes de conditionnement primaire et secondaire sont les plus sujettes au risque de contamination croisée.

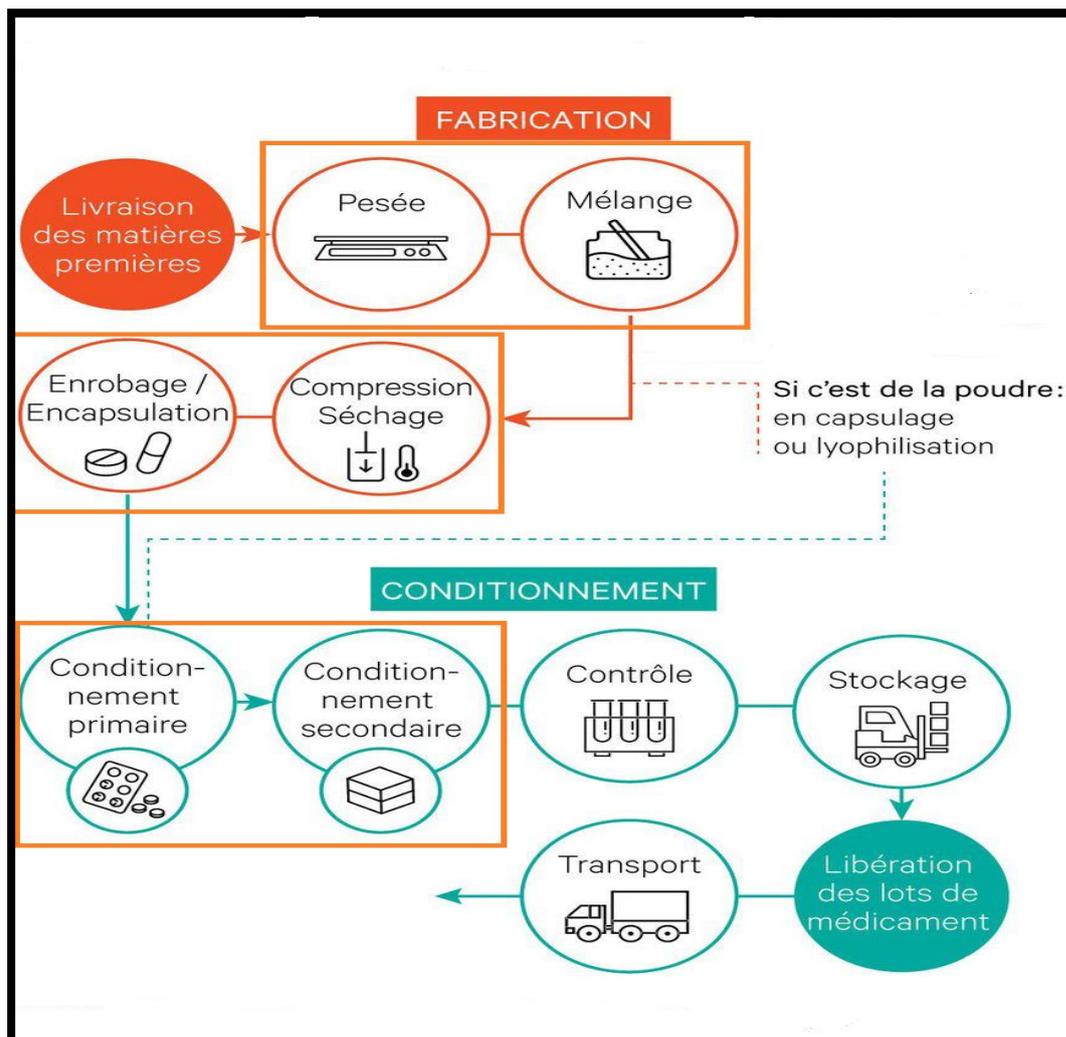


Figure n°19 : Diagramme des opérations de production d'un médicament.

2.3. Etape n°3 : Analyse de défaillances

Une fois la production proprement dite est bien maîtrisée, l'étude se tourne vers l'identification et l'énumération des différentes défaillances potentielles pouvant entraver le bon déroulement du processus ainsi que tout danger capable de détériorer la qualité du produit fini.

A l'issue de ce stade, nous entamons la détermination des causes, ainsi que les effets/conséquences hypothétiques possibles pour l'entreprise.

En vue d'atteindre cet objectif, nous nous basons sur l'analyse fonctionnelle préalablement établie, pour chaque procédé, à chaque étape les modes de défaillances liés à l'étape choisie seront mentionnés.

Pour cela, deux méthodes ont été choisies :

- ✓ Brainstorming, technique qui consiste à réunir un groupe de collaborateurs afin qu'ils produisent collectivement un maximum d'idées nouvelles sur un thème donné.
- ✓ Diagramme causes/effet ou diagramme d'Ishikawa.

2.3.1. Brainstorming

A chacune des étapes de la production, lui correspondent un ensemble de défaillances et risques propres à elle.

Le brainstorming permet un recensement des risques, leur évaluation accompagnée de la réalisation d'une liste dénombrant les multiples causes éventuelles ainsi que leurs effets probables sur la qualité du produit et sa conformité.

Les tableaux ci-dessous contiennent un ensemble d'idées de défaillances, pouvant survenir tout au long de la production, recueilli auprès du personnel des groupes de travail en répondant aux trois questions suivantes :

- ✓ Qu'est ce qui pourrait mal tourner à ce stade de la production (modes de défaillances potentiels) ?
- ✓ Quels impacts pourraient avoir ou a eu cette défaillance vis-à-vis du procédé de fabrication d'une part et d'une autre part par rapport au produit (effets) ?
- ✓ -Quelles sont les causes possibles de cette défaillance ?

Et qui peuvent faire l'objet d'une analyse de risque par la méthode AMDEC.

Au cours des différentes étapes de fabrication , le déroulement du process au niveau du site de production d'unité AT PHARMA a été suivi et ceci avec l'aide du personnel de routine parmi-eux les superviseurs, nous essayons à la fois de rassembler et collecter le maximum de risques en questionnant les chefs de production, les chefs d'équipes, ainsi

que les techniciens présents , y compris les autres sources tels les écarts de fonctionnement déjà observés , fiches d'avis d'anomalies ouvertes , ainsi que les fiches de réclamations.

Tableau n° 10: Modes de défaillance existants sur le site de production

Opération /étape du processus	Mode de défaillance	Cause	Effet
Pesée et mise en forme	Confusion / utilisation d'une pièce dédiée au principe actif pour un autre.	-Oubli -Personnel non formé	Contamination croisée
	Confusion entre : -Les excipients -Les conteneurs (excipient+PA) -Les lots	-Personnel non formé	
	Système de traitement de l'air non maîtrisé.	- Conception réalisée pour cas de mono produit. - Inversion des pressions différentielles. - Formation insuffisante du personnel	
	Contamination liée à l'habillage	- Non-respect de la procédure d'habillage - Manque de formation du personnel.	
	Non-respect de flux	-Personnel non formé. - Non-respect par infraction volontaire.	

Opération /étape du processus	Mode de défaillance	Cause	Effet
Vide de ligne et nettoyage	Vide de ligne mal fait	-Insuffisance de formation du personnel -Erreur d'inattention -Non respect des procédures.	Contamination croisée
	Vide de ligne non fait	-Oubli -Absence de formation du personnel -Non respect des procédures.	
	Nettoyage de l'équipement mal fait/présence de trace du produit précédent	-Non respect de la procédure du nettoyage -Formation insuffisante du personnel.	
	Perte de relevé de nettoyage	-Faute de l'opérateur (oubli).	
	Nettoyage partiel au lieu de complet.	-Erreur humaine (oubli). -Mauvaise formation de l'opérateur chargé du nettoyage. -Points critiques du local/ équipement à nettoyer non correctement identifiés.	
	Mauvais nettoyage/Oubli	-Erreur humaine (manque de concentration/précipitation) -Personnel non formé	

Opération /étape du processus	Mode de défaillances	Cause	Effet
Conditionnement primaire	Présence du produit précédant ou sa documentation dans l’atelier	<ul style="list-style-type: none"> -Vide de ligne non fait -Personnel non formé 	Contamination Croisée
	Passage des visiteurs	<ul style="list-style-type: none"> -Manque de sensibilisation -Ignorance des règles BPF 	
	Perte d’identification des bines	<ul style="list-style-type: none"> -Oubli par le personnel -Formation insuffisante 	
	Sas du personnel en commun entre conditionnement primaire comprimé et Conditionnement primaire sachet.	<ul style="list-style-type: none"> -Risque de contamination croisée par transfert mécanique des particules /traces des produits différents entre les deux process différents (sachet et comprimé) à l’entrée/sortie du personnel. - Tenues entreposées entre elles - Croisement du personnel des deux process différents dans le vestiaire commun 	

Opération /étape du processus	Mode de défaillance	Cause	Effet
Conditionnement secondaire	Introduction d'articles ou produits étrangers en provenance d'une autre ligne	-Confusion -Erreur	Contamination Croisée
	Erreur de marquage sur les boites du produit fini	- Manque de formation du personnel du conditionnement secondaire	
	- Assemblage de produits différents dans un contenant unique	-Personnel non qualifié -Non contrôle	

2.3.2. Diagramme d'ISHIKAWA

La concrétisation du diagramme d'Ishikawa, diagramme cause/effet, simplifie considérablement l'identification et la détermination des facteurs de causes provoquant d'éventuels problèmes et accidents tout au long de la production et ceci en les classant en fonction de la grande famille des 5M :

MATIERE, MILIEU, METHODE, MATERIEL, MAIN D'ŒUVRE.

Pour la réalisation et la construction du diagramme, nous avons revu chacune des causes précédemment identifiées au cours du brainstorming, en les classant par la suite chacune dans l'une des familles évoquées au-dessus.

Le diagramme a été conçu en se basant sur cette classification :

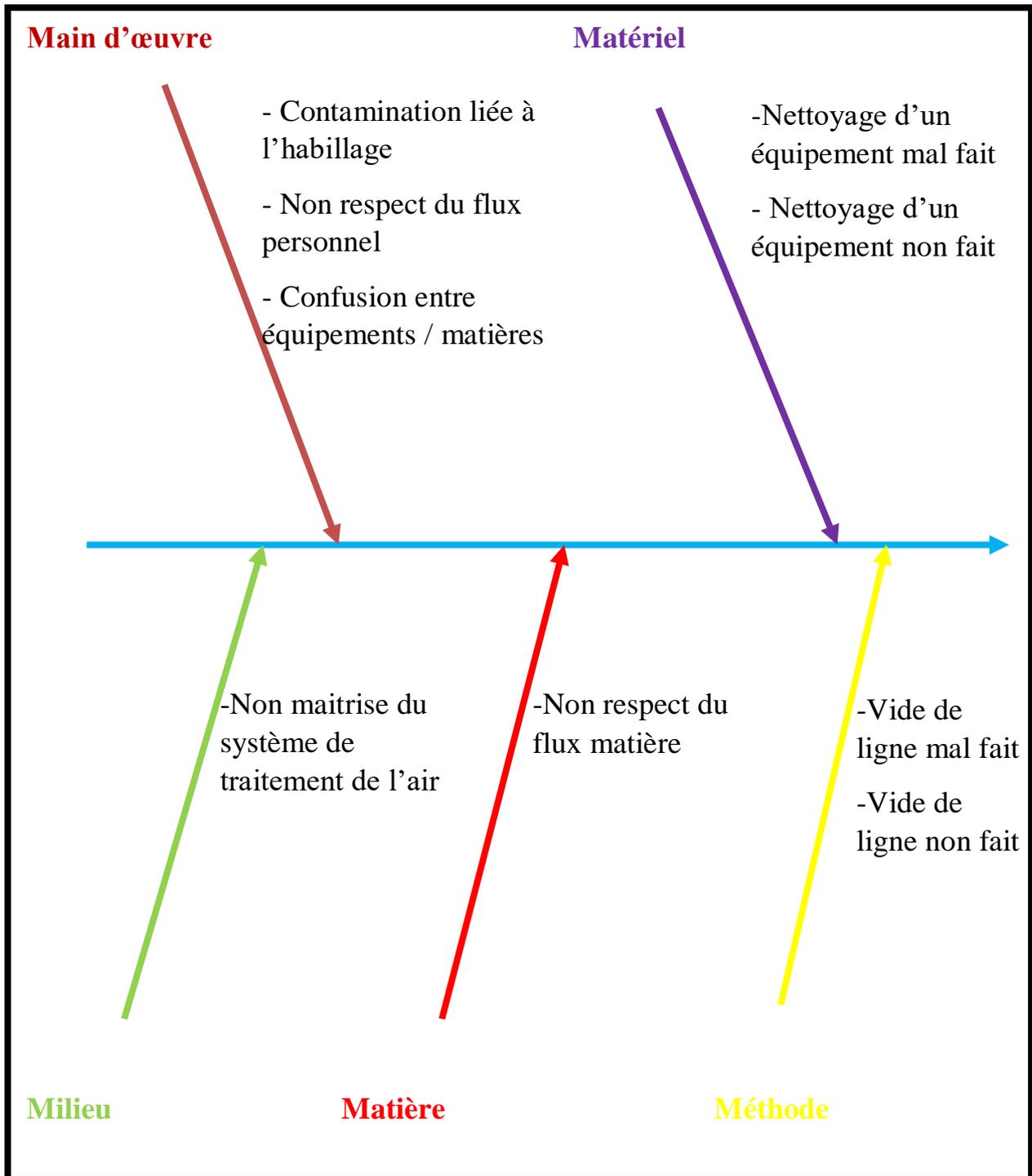


Figure n°20 : Exemple du diagramme d'ISHIKAWA

2.4. Etape n°4 : Analyse de la criticité

L'analyse de criticité est définie comme le processus d'attribution aux actifs d'une note de criticité basée sur leurs risques potentiels.

Après l'étape d'analyse de défaillances, nous passons à leur évaluation. Pour cela le calcul de la criticité est fait et donne une estimation de la sévérité des conséquences de chaque risque en se référant à la probabilité et la difficulté de détection du risque.

(Tableau n° 11).

2.4.1. Elaboration de grille de cotation de P, S, D (Evaluation quantitative)

AT PHARMA utilise plusieurs niveaux en suivant la série naturelle des numéros (1, 2, 3, 4, etc.)

Tableau n° 11:Grille d'évaluation quantitative en cinq niveaux.

Evaluation	Probabilité	Sévérité	Difficulté de détection
1(très haut).	Attendu >80% des fois.	Le lot ne satisfait pas aux spécifications et il est refusé.	Pas de détection.
2(haut).	Attendu entre >50% et <80% des fois.	Il ya des déviations et le lot est investigué et refusé.	Détection lorsque le processus est fini.
3(moyen).	Attendu entre >10% et <50% des fois.	Il ya quelques déviations et le lot est investigué, mais approuvé.	Détection durant une étape du processus avant qu'il se termine.
4(bas).	Attendu entre > 1% et <10% des fois.	Une tendance est décelée, mais les limites ne sont pas dépassées. Le lot n'est pas investigué.	Détection durant l'étape en cours du processus.
5(très bas).	Attendu < 1% des fois.	Il n'y a pas de tendance ni les limites sont dépassées. Le lot n'est pas investigué.	Détection instantanée.

2.4.2. Elaboration d'une grille de cotation de criticité

Le tableau suivant représente l'échelle de priorité de risque ou criticité dont le calcul se fait.

Tableau n°12: Echelle de priorité de risque.

Priorisation du risque (PR=S*P*D)	Désignation
PR >27	Risque non accepté
PR ≤27	Risque accepté

2.4.3. Classification des risques dans des tableaux d'AMDEC

A partir du moment où la criticité de chaque défaillance est calculée, un classement se suit pour déterminer les défaillances nécessitant des actions correctives ou préventives prioritaires en urgence

Les tableaux suivants résument toutes les étapes précédentes d'analyse des risques AMDEC incluant l'identification l'estimation et l'évaluation des risques en fonction de leur criticité.

Tableau n°13 : Classification des risques dans le tableau AMDEC.

Opération/étape de processus	Mode de défaillance	Cause	(S)	(P)	(D)	(PR)	Contrôles existants	Risque accepté ?
Pesée et mise en forme	Confusion / utilisation d'une pièce dédiée à un principe actif défini pour un autre.	-Oubli -Personnel non formé	5	1	1	5	<ul style="list-style-type: none"> - Les pelles sont gérées par des numéros gravés. - La liste des pelles dédiées aux principes actifs est affichée au niveau du local de stockage des pièces et instruments nettoyés. - Les numéros de pelles dédiées à utiliser pour la manipulation d'un principe actif défini sont inscrits « en caractères durs » sur les dossiers de lots respectifs. - Le choix de la pelle définie au niveau du dossier de lot est à chaque fois et pour chaque opération réalisée par l'opérateur et vérifié par le chef de ligne et le chargé A in-process avant de donner l'accord de démarrage des opérations de pesée. - Toute personne devra être formée et habilitée après évaluation sur les procédures avant d'être affectée et autorisée pour exercer sur le terrain. <p>A noter que des formations de rappel BPF sont annuellement réalisées pour tout le personnel.</p>	Oui

	<p>Confusion entre</p> <ul style="list-style-type: none"> -Les excipients -Les conteneurs -Les lots 	<ul style="list-style-type: none"> -Personnel non formé -Défaut d'étiquetage 	4	1	1	4	<ul style="list-style-type: none"> - Les matières entrantes dans les mêmes locaux sont destinées pour le même produit fini (un seul produit fini ou une seule compagne du même produit) - Système d'identification mis en place permet facilement la distinction entre les différentes matières (étiquetage). - Il y a toujours une double vérification de toutes les opérations. - L'identité des matières est toujours un pont de vigilance et vérifiée par les assureurs qualité in-process avant toute autorisation de démarrage d'un sous processus. - Toute personne devra être formée et habilitée après évaluation sur les procédures avant d'être affectée et autorise pour exercer sur le terrain. A noter que des formations de rappel BPF sont annuellement réalisées pour tout le personnel. 	Oui
--	--	--	---	---	---	---	--	-----

	<p>Système de traitement de l'air non maîtrisé</p>	<p>-Conception réalisée pour cas de mono produit. -Inversion des pressions différentielles . - Manque de formation du personnel</p>	4	2	4	32	<p>- Disponibilité de plusieurs systèmes de traitement d'air (CTA) - La cascade de pression adoptée permet d'assurer une bonne contention des différents produits dans les différents locaux et différents stades des procédés. Les SAS assurant la ségrégation des différentes zones sont toujours en surpression par rapport aux zones séparées. Les couloirs sont toujours en surpression par rapport aux salles adjacentes (surtout les salles process). - Il existe des CTA en commun avec plusieurs salles process pouvant loger différentes produits en même temps, cependant la cascade de filtration de l'air au niveau de la CTA assure à un niveau acceptable la prévention de la contamination croisée des différents produits avec les différentes salles dont le traitement d'air est assuré par ladite CTA ;la cascade de filtration au niveau des CTA est la suivante : CTA d'air neuf (filtre F5),les CTA1 ,2,3,10,11 et 13 (F5_H10),les CTA 6,7 (F5-F9).</p>	Non
--	--	---	---	---	---	----	---	-----

							<p>- Le comportement du personnel est important pour assurer la protection des locaux/ produits des risques de la contamination croisée, lors des formations BPF, le personnel est formé sur les gestes barrières qui permettent de réduire le risque des contaminations croisées (par exemple la fermeture des portes lors des mouvements entrée/sortie de chaque salle process permet le maintien de la pression différentielle correcte entre la salle et le couloir adjacent.</p> <p>- Toute personne devra être formée et habilitée après évaluation sur les procédures avant d'être affectée et autorise pour exercer sur le terrain. A noter que des formations de rappel BPF sont annuellement réalisées pour tout le personnel.</p>	
	Contamination liée à l'habillage	- Non-respect de la procédure d'habillage - Manque de formation du personnel sur la procédure d'habillage mise en place	4	2	2	16	<p>- Le personnel est affecté et dédié par zone (fabrication, mise en forme, conditionnement primaire et conditionnement secondaire), la distinction pourrait se faire via un code couleur dédié sur les combinaisons du personnel de chaque zone.</p>	Oui

						<ul style="list-style-type: none"> - Le personnel travaillant dans la même zone est sous la responsabilité du chef de ligne qui assurera son affectation par opération de sorte qu'il assure une maîtrise parfaite du risque de contamination croisée. - Le personnel est formé sur la procédure d'habillage et évalué avant d'être autorisé à rejoindre son poste de travail au niveau de la production. - Des rappels avec illustrations visuelles sur la procédure d'habillage sont affichés au niveau des vestiaires ainsi qu'à l'entrée des salles process. - L'existence de vestiaires internes en commun pour les différentes salles process de la même zone pourrait être une source de contamination croisée par transfert mécanique des particules sur les tenues vestimentaires entre deux salles différentes de la même zone : actuellement, la gestion du personnel est faite par le chef de ligne, l'entrée du personnel aux vestiaires est 	
--	--	--	--	--	--	---	--

							<p>limitée à un nombre défini et par éléments travaillant dans des locaux logeant le même produit. Lors des sorties en pause, l'arrangement des combinaisons se fait sur des cintres dédiées pour chaque local pour prévenir les contaminations croisées par transfert mécanique sur les tenues.</p> <p>- La nécessité du respect de la procédure d'habillage est abordée lors de chaque rappel des BPF qui est fait à une fréquence annuelle.</p>	
	Non respect du flux	<p>-Manque formation du personnel</p> <p>- Non-respect par infraction volontaire</p>	4	2	1	8	<p>- Le personnel devra être formé avant de rejoindre son poste de travail.</p> <p>- Tous les visiteurs doivent être accompagnés par une personne de la société pendant la visite.</p> <p>- Les flux matières/Personnel sont affichés au niveau de chaque zone pour servir de rappel en cas d'omission.</p> <p>- La présence des chargés de l'AQ in-process en permanence au niveau de la production permet la vérification du respect du flux mis en place tout au long du déroulement des différents procédés.</p>	Oui

Opération/ étape de processus	Mode de défaillance	Cause	(S)	(P)	(D)	(PR)	Contrôles existants	Risque accepté ?
Vide de ligne et nettoyage	Vide de ligne mal fait	-Insuffisance de formation du personnel -Erreur d'inattention -Non respect des procédures.	5	2	1	10	- La procédure du vide de ligne est un prérequis pour les éléments de la production, donc la formation est obligatoire avant la prise de fonction. - Le vide de ligne est une opération BPF dont la traçabilité est assurée à travers les check-lists qui sont vérifiées par les chefs de ligne et jointes aux dossiers de lots. - La bonne exécution de l'opération du vide de ligne est vérifiée par les chargés A in-process avant de donner l'autorisation de démarrage de chaque process. Tout écart fera objet d'une déviation.	Oui

<p>Vide de ligne non fait</p>	<p>-Oubli de formation du personnel -Non respect des procédures</p>	<p>5</p>	<p>1</p>	<p>1</p>	<p>05</p>	<p>-Voir ligne précédente - Il est pratiquement impossible de passer à côté d'une opération de vide de ligne puisque c'est un prérequis avant tout lancement de toute activité d'un process et surtout que cette opération est vérifiée par le chef de ligne et l'assurance qualité</p>	<p>Oui</p>
<p>Nettoyage de l'équipement mal fait/présence de traces visuelles du produit précédent</p>	<p>-Non-respect de la procédure/instruction du nettoyage -Formation insuffisante du personnel</p>	<p>5</p>	<p>2</p>	<p>1</p>	<p>10</p>	<p>- Les instructions de nettoyage sont faites par équipement avec traçabilité sur des check-lists. - La vérification visuelle de l'aspect du nettoyage est réalisée systématiquement pour juger l'efficacité de la méthode. - Toute opération de nettoyage est suivie par un contrôle des eaux de rinçage pour vérifier l'absence de traces du détergent ainsi que toute contamination microbienne. - Le nettoyage est validé pour le principe actif identifié comme « worst case » et pour les autres API une vérification du nettoyage est faite au moins une fois par la recherche des traces sur les pièces en commun entre les différents produits.</p>	<p>Oui</p>

	Perte de relevé de nettoyage	-Faute de l'opérateur (oubli)	2	1	2	4	En cas de perte de traçabilité de nettoyage (perte d'étiquette de nettoyage, non enregistrement de l'opération du nettoyage sur les logs book...) de l'équipement/ instrument ou pièce concerné ne devra être utilisé. Un nettoyage avec traçabilité doit être refait	Oui
--	------------------------------	-------------------------------	---	---	---	---	---	-----

Opération/étape de processus	Mode de défaillance	Cause	(S)	(P)	(D)	(PR)	Contrôles existants	Risque accepté ?
Conditionnement primaire	Présence du produit précédent ou sa documentation dans l'atelier	- Vide de ligne mal réalisé ou non fait - Personnel non formé	5	2	1	10	Idem que pour vide de ligne et nettoyage	Oui
	Contamination du produit par des particules transférées mécaniquement sur les tenues du personnel	- Non-respect du flux personnel (présence du personnel non affecté à ce process) - Tenues portées non ou mal nettoyées et portées précédemment par des utilisateurs	5	1	1	5	- Personnel affecté par zone/ process - Personnel géré par un chef de ligne. - Planning de production prédéfini avec affectation des ressources. - les tenues portées sont dédiées par zone. Le personnel travaillant dans la même zone est dédié par process malgré qu'il a la même tenue vestimentaire et travaille sous la coupe d'un chef de ligne. - Les tenues sont changées systématiquement chaque jour et nettoyées.	Oui

		<p>affectés à d'autres process.</p> <p>- Mauvaise formation du personnel sur les aspects de contamination croisée</p>					<p>- La formation du personnel est réalisée avant la prise de chaque fonction. L'aspect de contamination croisée est abordé lors des formations BPF avec des rappels annuels.</p>	
Passage des visiteurs		<p>-Manque de sensibilisation</p> <p>-Ignorance des règles BPF</p>	3	1	1	3	<p>- Les visiteurs sont toujours accompagnés par une personne travaillant dans la zone où la visite est programmée</p> <p>- Les visiteurs passent d'une zone à une autre dans les couloirs de circulations et ne sont pas autorisés à accéder aux salles process en activité qu'après avoir porté la tenue adéquate.</p> <p>- Si nécessaire, des briefings sur les notions BPF sont assurés pour les visiteurs avant de commencer les tournées.</p>	Oui
Non identification ou perte		<p>-Oubli par le personnel</p> <p>-Formation</p>	4	1	2	8	<p>- Le personnel est formé et évalué sur les procédures d'identification et étiquetage avant prise des fonctions.</p>	Oui

	d'identification des conteneurs du produit vrac	insuffisante						- Le système mis en place assure une traçabilité complète et correcte des données et informations par le biais des dossiers de lots et la vérification en temps réel par une deuxième personne et un dernier check par les chargés AQ in-process.	
	Sas de personnel en commun entre Conditionnement primaire comprimé et Conditionnement primaire sachet	-Risque de contamination croisée par transfert mécanique des particules /traces des produits différents entre les deux process différents (sachet et comprimé) à l'entrée/sortie du personnel. - Tenues entreposées entre elles	4	3	2	24		- La formation et sensibilisation du personnel par rapport aux risques de contamination croisée est réalisée. - Les tenues sont entreposées séparément entre les deux locaux process lors des heures de pauses. En fin de shift, les tenues sont rangées dans un bac dédié aux combinaisons sales à nettoyer. - Passage du personnel des deux différents process conditionnement primaire sachet et comprimés séparément lors des changements pour entrée/sortie, reste un point de vigilance et rappel par les chefs de ligne de chaque zone ainsi que le personnel AQ in-process	Oui

		- Croisement du personnel des deux process différents dans le vestiaire commun.							
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

Opération/étape de processus	Mode de défaillance	Cause	(S)	(P)	(D)	(PR)	Contrôles existants	Risque accepté ?
Conditionnement secondaire	Introduction d'articles ou produits étrangers en provenance d'une autre ligne	-Confusion -Erreur	5	1	1	5	La gestion des articles de conditionnement se fait par un ordre de conditionnement portant les codes articles dédiés par produit et par présentation. Une double vérification est toujours réalisée par le chef de ligne et le chargé AQ in process avant d'autoriser le démarrage de conditionnement.	Oui
	Erreur de marquage sur les boîtes du produit fini	- Manque de formation du personnel du conditionnement secondaire	3	2	1	6	- Personnel formé - Vérification de la correspondance du marquage avec les informations du produit à conditionner par l'opérateur machine, le chef de ligne et le chargé AQ in-process avant signature de l'accord de démarrage du conditionnement.	Oui

	Assemblage de produits différents dans un contenant unique	-Personnel non formé	5	1	1	5	- Un seul produit par ligne de conditionnement secondaire avec identification du local par une fiche process. - Ségrégation physique des lignes de conditionnement secondaire.	Oui
--	--	----------------------	---	---	---	---	---	-----

2.5. Etape n°5 : Prise en charge des défaillances « actions correctives»

Dans le but de diminuer le risque de contamination croisée engendré au cours du processus de production, nous avons proposé des actions correctives pour les modes de défaillances précédemment établis.

Les actions correctives ont été recherchées en particulier pour les modes de défaillances de criticité élevée supérieure à 27 comme le risque ayant un rapport avec le milieu ou l'environnement dans notre cas.

Nous trouvons donc que la mise en place de l'action corrective suivante est nécessaire

- ✓ Le système de traitement de l'air devra être renforcé avec l'installation des filtres HEPA (filtres à air à haute efficacité) terminaux au niveau des bouches de soufflage de chaque salle en cours de production pour les salles dont le système HVAC (système du chauffage, ventilation et climatisation) actuel n'assure pas une protection absolue.

Cette proposition permet de réduire et de faire baisser l'occurrence de la défaillance illustrée dans les tableaux précédents.

Les autres modes de défaillances de criticité moyenne sont considérés comme plus ou moins acceptables en se référant à notre grille de cotation.

Mais nous avons tout de même suggéré pour ces dernières des actions préventives, ce qui réduit logiquement le risque améliorant ainsi le procédé de fabrication et qui seront évoqués dans le chapitre suivant.

2.6. Etape n° 6 : Revue du risque

Ces actions sont soumises au responsable d'assurance qualité au sein de la société, une fois acceptées et mises en œuvre, l'équipe d'AT PHARMA en charge effectue une réévaluation en réalisant une nouvelle fois une deuxième cotation prenant en considération les changements dus à l'exécution des précédentes actions préventives ce qui résulte par le calcul d'un nouvel indice de criticité représentant le risque résiduel, c'est à ce moment précis lors de la comparaison entre les deux PR qu'un jugement est établi.

Cette réévaluation a pour objectif d'éclairer sur l'efficacité des actions préventives prises, déterminant ainsi si ces dernières sont suffisantes pour diminuer la criticité des défaillances précédemment énumérés.

CHAPITRE III :

Maîtrise de contamination croisée

En vue du diagramme d'Ishikawa précédant (figure 20) dénombrant les causes de contamination croisée au sein d'AT PHARMA , il faut mettre en œuvre des moyens de prévention adaptés.

Chacun des 5M est associé à des règles de prévention du risque de contamination présentes dans les BPF.

1. Milieu

Selon le chapitre 3 des BPF, «les locaux doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux des opérations à effectuer. Leur plan et leur conception doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits ».

1.1. Maîtrise de l'environnement

1.1.1. Conception des locaux

1.1.1.1. Ségrégation des productions

En fonction de leur nature, les produits pourront être traités soit dans des locaux communs, soit des locaux séparés et dédiés.

.Afin de pallier le risque de contamination croisée, deux méthodes de production sont utilisées sur un site industriel.

Méthode «spatiale»: séparer physiquement 2 productions L'efficacité de maîtrise de la contamination réside dans la qualité de l'isolement de la zone de production. Cette méthode est très onéreuse, et donc réservée à la production des médicaments les plus toxiques.

Méthode «temporelle»: séparer 2 productions dans le temps

Cela consiste à fabriquer des produits lot. Entre deux lots de production, on réalise un nettoyage et/ou décontamination des locaux et du matériel.

1.1.1.2. Facilité de nettoyage

Les locaux doivent être conçus de façon à faciliter leur nettoyage afin d'éviter toute rétention de produit.

Dans les locaux, lorsque des matières (matières premières, AC primaire, produits intermédiaires ou produits vrac) sont en contact direct avec l'air ambiant, les surfaces (murs, plafonds, sols) doivent permettre un nettoyage aisé et efficace c'est-à-dire qu'elles doivent être lisses, sans fissures ni recoins.

1.1.2. Zones à Atmosphère Contrôlée: ZAC

Selon les activités de production, les locaux peuvent être conçus selon des niveaux de propreté différents. Il existe quatre classes d'air allant de A à D, la classe A étant associée au plus haut niveau d'exigences ou classe la plus «propre».

Ces classes distinguent entre eux les locaux dont l'atmosphère est contrôlée:

- les classes C et D, où se font les opérations les moins critiques en regard de l'asepsie,
- la classe B qui forme une enceinte autour de la classe A,
- la classe A qui caractérise le local dans lequel s'effectuent les opérations à haut risque.

Ces opérations se déroulent en général sous flux d'air laminaire.

Ces différentes classes se distinguent les unes des autres par la qualité de l'air dans les locaux. Elles sont définies par la température, la pression et l'humidité relative. Le facteur caractéristique également pris en compte est le nombre de particules de taille définie par volume d'air (m³), mesuré dans le local en activité et au repos. Des valeurs limites à respecter sont alors citées dans les référentiels réglementaires.

1.1.3. Système de traitement de l'air

L'air est vecteur de tous types de contamination, et la maîtrise d'un certain nombre de paramètres de ventilation permet de lutter efficacement contre la contamination croisée.

Les systèmes aérauliques permettent ainsi de filtrer l'air, d'isoler les zones de production de l'air extérieur transportant de nombreux contaminants et d'éliminer la contamination générée par les activités de production. Ils permettent aussi de maintenir les surpressions et dépressions d'un local par rapport à un autre.

1.1.3.1. CTA

Les locaux doivent alors être équipés de Centrales de Traitement de l'Air (CTA) qui sont des équipements qui amènent un débit bien précis d'air, à des conditions de température et d'humidité imposées (chauffage, refroidissement, récupération d'énergie, filtration, humidification).

Elles participent ainsi à l'arrivée d'air de qualité satisfaisante et à la sortie des contaminants. La qualité de l'air soufflé est de classe A, B, C ou D selon les produits manipulés.

1.1.3.2. Cascade de pressions

Un système de cascade de pression est réglé de manière à limiter les contaminations croisées d'un atelier à un autre. En effet, un système de gradients de pression croissants

au fur et à mesure que l'on se rapproche des zones les plus critiques doit être mis en place pour protéger le produit.

1.1.3.3. Filtration de l'air

Enfin, la filtration de l'air ainsi que son renouvellement doit permettre de garantir la qualité de l'air au contact de la matière. Selon l'évaluation du risque de contamination, il conviendra de travailler en tout air neuf ou en air partiellement recyclé, avec des niveaux de filtration et de soufflage et en reprises adaptés au niveau de propreté requis.

1.1.3.4. Surveillance du système

Il est nécessaire de surveiller avec précision l'installation des équipements de traitement de l'air par des contrôles réguliers de la qualité de l'air. Tout écart doit engendrer des mesures correctives pour éviter une contamination de tout le système. Une qualification initiale des CTA est réalisée et est renouvelée périodiquement. Un relevé quotidien des paramètres de température, pressions et hygrométrie est également effectué pour surveiller le système.

1.1.4. Les SAS

Un SAS est une zone de séparation physique entre deux zones de classes différentes. Deux fonctions sont attribuables aux SAS:

- empêcher l'entrée de la contamination,
- permettre la circulation sans détruire la cascade de pression.

Le sas a alors un gradient de pression entre les deux locaux qu'il dessert. Cette cascade de pression doit se faire du niveau le plus critique (exemple: zone de fabrication) vers le niveau le moins critique (exemple: zone administrative: pression atmosphérique, zone sale

La règle d'or est de veiller à ne pas ouvrir simultanément les portes du SAS: entrée et sortie, sinon le flux d'air est rompu et il y a risque de contamination. Un système de blocage alterné ou une alerte visuelle ou sonore peuvent être utilisés en vue d'empêcher l'ouverture de plus d'une porte à la fois. Il est recommandé d'ailleurs que ces portes soient vitrées pour assurer la visibilité entre les deux zones.

2. Matériel

La conception du matériel, comme pour les locaux, doit être étudiée afin de limiter les risques de contamination croisée du produit.

2.1. Nettoyage

Les équipements doivent être faciles à nettoyer, pour éviter la rétention de tout composant et aussi réduire le temps de nettoyage. Entre chaque lot de produit, les lignes sont vidées et nettoyées selon les procédures de vide de ligne et de nettoyage en vigueur.

Il faudra être vigilant sur le fait que le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être source de contamination. Le matériel de nettoyage doit être dédié à un seul service, sinon il est désinfecté avant utilisation.

2.2. Identification

Chaque matériel et ligne de production est identifié par rapport au produit contenu et grâce à une étiquette ou une pancarte apposée mentionnant au moins le nom du produit, le code article et le numéro de lot. La vérification de l'opérateur sur le statut et l'identification du matériel contribue à la prévention des contaminations croisées. Le matériel de fabrication doit être identifié également par son statut «nettoyé» ou «à nettoyer» afin de limiter tout risque d'erreur entre un élément propre ou sale.

3. Matière

3.1. Identification, traçabilité

Tous les produits sont identifiés dès réception et tout au long de leur mouvement dans l'usine. L'identification est visible par une étiquette mentionnant au minimum: code article, numéro de lot et libellé produit. Le statut des matières doit être indiqué clairement (en quarantaine, refusé, accepté, libéré, ...). Seuls les produits acceptés conformes peuvent être utilisés et amenés dans les ateliers.

4. Main-d'œuvre

Le personnel est l'un des facteurs clé de cette prévention car c'est un vecteur potentiel important de contamination croisée. Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes de bonnes pratiques de fabrication qui les concernent.

4.1. Flux personnel

Des flux de personnes cohérents doivent être étudiés et mis en place. La circulation du personnel doit obéir à une certaine logique pour éviter au maximum la contamination véhiculée par voie humaine.

4.2. Règles d'hygiène et d'habillement

L'hygiène du personnel est également importante pour réduire le risque de contamination des produits fabriqués. Le respect de ces règles d'hygiène doit être observé par tout individu pénétrant dans les zones de fabrication et de contrôle.

Par zone d'activité, le personnel porte une tenue adaptée aux classes de risques des produits manipulés. Le passage d'une zone classée à une autre s'effectue par l'intermédiaire d'un sas personnel faisant office de vestiaire. Les techniques d'habillage, de lavage et désinfection des mains et d'utilisation des sas sont acquises par le personnel et éventuellement procédures.

Les tenues de travail ne sont portées que dans les zones définies et non pas dans les locaux communs (cafétéria, sanitaires...). Des codes couleurs sont appliqués pour les tenues de travail selon les locaux de classe de propreté différente

4.3. Formation, qualification

Chaque personne travaillant dans les locaux de production suit, en préalable à tout travail autonome, des formations qui la certifient à exercer les tâches qui lui sont confiées. Le personnel étant l'un des principaux vecteurs de contamination du produit, la formation est donc indispensable.

5. Méthodes

Les mesures de prévention de contamination croisée ne peuvent aboutir que s'il leur est associé une méthode d'organisation, de réalisation, formalisée par un document qualité tel qu'une procédure, une instruction ou encore un mode opératoire, qui sont des éléments indispensables pour travailler avec et selon les Bonnes Pratiques de Fabrication.

5.1. Gestion des flux de production

Dans la conception des flux de circulation, il faut distinguer les flux de matières et de personnels: en aucun cas les flux de matières premières et de produits finis ne doivent se croiser.

5.2. Nettoyage et Validation de nettoyage

L'élimination des contaminants des locaux et des équipements est un moyen curatif de lutter contre la contamination en général, et contre la contamination croisée en particulier. Les actions de nettoyage et de décontamination font partie des opérations déterminantes dans le processus de production d'un médicament, elles doivent être planifiées et procédures.

La démarche à adopter en nettoyage et décontamination, est la suivante:

1. Définition du niveau de propreté à atteindre, et à maintenir
2. Contraintes d'exploitation et de sécurité.
3. Cahier des charges de nettoyage et décontamination
4. Procédures de nettoyage et décontamination
5. Validation

5.3. Procédure de vide de ligne et vérification

A chaque fin de production, un vide de ligne et un nettoyage de ligne et du matériel est réalisé selon les procédures en vigueur. La vérification visuelle et la traçabilité de ces opérations sur des fiches d'enregistrement préviennent efficacement la contamination croisée entre deux produits. Nous nous intéresserons à l'opération de vide de ligne en cours de conditionnement. En effet, cette étape du processus est considérée comme critique, comme le confirme l'analyse de risque AMDEC précédemment développée.

5.3.1. Définition du vide de ligne

Selon les bonnes pratiques de fabrication, avant de commencer toute opération de fabrication ou de conditionnement, la zone de travail, le matériel, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer; toute matière première, tout produit, résidus de fabrication antérieure ou document devenu inutile doivent être éliminés. Le vide de ligne a pour objectif d'une part de supprimer les articles de conditionnement, produits, éléments d'impression et documents de la production antérieure lorsque ceux-ci ne sont pas utiles à la production suivante. D'autre part, le vide de ligne permet le nettoyage des équipements et de l'atelier de production. Ainsi, le vide de ligne apparaît comme une suite d'opérations à effectuer par le personnel formé, dans un atelier de conditionnement et sur des équipements composant la ligne de conditionnement. L'objectif est de garantir la qualité pharmaceutique des opérations et de lutter contre les contaminations croisées. Ce sont des opérations pharmaceutiques à part entière.[46]

Conclusion

Conclusion

A l'instar de toute activité industrielle, la fabrication des médicaments est sujette à de multiples risques suscitant l'intégration d'un système de gestion de risque qualité robuste et rigoureux pour assurer la sécurité, la qualité ainsi l'efficacité des produits médicamenteux durant toute leur durée de vie du moment.

Le recours à des outils de gestion de risques tels que définis dans l'ICHQ9 permet de maîtriser les risques survenus lors de la production médicamenteuse. A travers ce travail, la méthodologie suivie pour analyser les risques de la production des formes sèches au niveau de l'unité AT PHARMA est la méthode AMDEC.

Cette méthode nous a permis tout d'abord, grâce à une analyse fonctionnelle du processus étudié, d'identifier les modes de défaillances détectés en définissant les causes à l'origine de leur apparition et les conséquences qu'ils engendrent sur la qualité du produit, la sécurité des patients et même le statut de l'entreprise.

Grace à des grilles de cotation de la criticité, celle-ci est estimée pour chaque mode de défaillance. Ils serviront de moyen utile pour pouvoir classer tous les risques et donc prioriser les plans d'actions correctives et préventives.

Une fois ces actions sont mises en place, une réévaluation de la criticité semble être nécessaire pour juger de l'efficacité de l'intervention. La communication des données et des résultats à chaque étape de l'étude entre les membres de l'équipe chargé de ce travail assure la traçabilité ainsi que la rapidité de prise de décisions.

L'analyse des risques par la méthode AMDEC comme illustrée dans notre étude montre bien la simplicité et l'efficacité de cette méthode qui peut être envisagée dans tout site industriel sans avoir à recourir à un expert en management des risques qualité.

A partir des résultats de l'analyse quantitative faite sur le site AT-PHARMA, un système de maîtrise de toutes les défaillances détectées a été mis en place répondant ainsi à l'objectif principal fixé au départ. Ce qui fait de cette étude un support consistant pour mener l'analyse des risques sur d'autres processus de fabrication sur le site.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Aboubaker Khaled, «Algérie- La consommation de médicaments en croissance annuelle de 9,3% depuis 2008 », MAGHREBMERGENT, article quotidien national d'information, Consulté en mars 2021
- [2] IMS2018 Consulté en avril 2021
- [3] <http://www.mdipi.gov.dz/> consulté en mars 2021.
- [4] <https://www.pasteur.dz/> consulté en juin 2021.
- [5] JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé. Titre V, chapitre 2 (articles : 208,209) Consulté en juin 2021
- [6] Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique selon la pharmacopée européenne : Evolution des connaissances et des méthodes analytiques de contrôle, consulté en mai 2021
- [7] Cours complet de Pharmacologie UE8, Université de Strasbourg , Consulté en mars 2021
- [8] <https://www.infirmiers.com> consulté le 14 juin 2021
- [9] <https://solidarites-sante.gouv.fr> consulté le 8 juin 2021
- [10] Entretien avec Didier Tabuteau (78)* conseiller d'État, ancien directeur général et créateur de l'Agence du médicament, consulté en juin 2021
- [11] JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé. Article 210 Consulté en mai 2021
- [12] Quantité et vitesse de principe actif capable d'induire un effet, atteindre la circulation sanguine, consulté en mai 2021
- [13] Guide relatif à la bioéquivalence des médicaments à usage humain, Date de publication : 12 Janvier 2018
- [14] <https://www.leem.org> consulté le 18 juin 2021
- [15] International Conference On Harmonization, M4 guideline, consulté en juin 2021
- [16] Leem (syndicat rassemblant l'ensemble des industries pharmaceutiques exerçant sur le territoire français) article publié le 06/10/20. Consulté en juin 2021

- [17]. ISO 8402: 1992. Consulté mars 2021
- [18]La norme ISO 9000 : 2015. Consulté en mars 2021
- [19] La norme ISO 9001 :2015. Consulté en mars 2021
- [20] ICHQ6. Consulté en mars 2021
- [21] Pharmaceutical Manufactures Association (P.M.A) Consulté en mai 2021
- [22] ISO 19011. Consulté en mars 2021
- [23] ISO 9000:2015. <https://www.iso.org> consulté le 10 mars 2021.
- [24] Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens : N° 15 _ 1 page 2 ,3 ,25.consulté le 10 mars 2021.
- [25) Système qualite a Propharma. Consulté le 10 mars 2021.
- [26] Guide des bonnes pratiques de fabrication 2021.consulté le 03 juin 2021.
- [27] ISO 8402: 1992. Consulté mars 2021.
- [28] journal du marketing jdn. Consulté mars 2021
- [29]<https://wwz.ifremer.fr/lern/Nos-outils/Assurance-Qualite/Principe-de-l-Assurance-Qualite>Consulté en juin 2021
- [30] Buisine L. La qualité et son management en industrie pharmaceutique: s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons : Université de Lorraine. Consulté mars 2021.
- [31] Principe de l'Assurance Qualité selon le référentiel NF EN ISO/CEI 17025.consulté avril 2021.
- [32] Corine MKKAO. Analyse des risques qualité en industrie pharmaceutique : Application à la validation du nettoyage d'un équipement.2017 Consulté en juin 2021
- [33] ICH Q9 Quality Risk Management. International conference of harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 2005.Consulté en mai 2021
- [34] Ray J. Gérer les risques, pourquoi ?, comment ? AFNOR. 2010. Consulté en avril 2021
- [35] FLANAGAN R., & NORMAN G. Risk management and construction, Blackwell science Ltd, 1999. Consulté en mars 2021

- [36] réhel C. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique page 56: Thèse de Doctorat en Pharmacie]. Bordeaux: Université de Bordeaux.2015. Consulté en mars 2021
- [37] BPF 2021 (chapitre II) Consulté en mai 2021
- [38] BPF 2021 (chapitre III) Consulté en mai 2021
- [39] www.iso.org consulté le 24 MAI 2021
- [40]www.ich.org Consulté le 05.05.2021
- [41]. la revue annuelle qualité du produit. Consulté en mai 2021
- [42]. gestion du risque en industrie pharmaceutique .2016, consulté en avril 2021
- [43]. Amélioration continue en industrie pharmaceutique : le processus de gestion des actions correctives et préventives soutenue par les systèmes informatisé2017. Consulté en avril 2021
- [44] www.unit.usConsulté en mai 2021
- [45] Trehel C. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique [Thèse d'exercice]. Consulté en juin 2021
- [46] Procédure opératoire standard (POS- QUA- 001) Consulté en juin 2021
- [47] Site officiel du groupe HYDRAPHARM : www.groupehydrapharm.comConsulté en mars 2021
- [48] Corporatepresentation V012019, AT PHARMA Consulté en avril 2021
- [49] Dossier de l'établissement de fabrication « AT PHARMA », site master file, version 05 Consulté en avril 2021

RÉSUMÉ :

Toute industrie pharmaceutique vise à maîtriser la qualité de ses produits en augmentant la sévérité de tous les processus de fabrication afin de prévenir la survenue de risques potentiels pouvant affecter la qualité attendue.

En effet, la mise en place d'un système de gestion des risques semble être indispensable. Cette thèse présente la démarche de gestion des risques de contamination croisée lors des étapes de fabrication des médicaments, appliquée au niveau d'un site industriel multi produits AT PHARMA qui opte pour l'outil de gestion AMDEC, inspiré de l'ICH Q9. Une appréciation profonde et précise des risques sur toutes les étapes de production est réalisée dans un premier temps. Ensuite après avoir évalué l'ensemble des risques détectés, ces derniers sont classés selon leur criticité pour pouvoir prioriser les actions préventives et correctives à mettre en place pour neutraliser ou prévenir ces risques. Ces actions sont suivies et contrôlées périodiquement par l'équipe d'AMDEC tout en communiquant les résultats obtenus afin d'éviter l'occurrence de ces défaillances.

Mots clés: qualité, risque, SMQ, multi produits, AMDEC, ICH Q9, contamination croisée.

ABSTRACT:

Any pharmaceutical industry aims to control the quality of its products by increasing the severity of all manufacturing processes to prevent the occurrence of potential risks that could affect the expected quality.

Indeed, the establishment of a risk management system seems to be essential. This thesis presents the risk management of the cross contamination, applied at

AT PHARMA, a multi products industry that opt for the FMECA- process management tool, inspired by the ICH Q9. A deep and precise assessment of the risks on all the stages of the process is carried out at first. Then, after having assessed all the risks detected, they are classified according to their criticality in order to be able to prioritize the preventive and corrective actions to put in place to neutralize or prevent these risks. These actions are followed and monitored by the FMECA team while communicating the results obtained to avoid the occurrence of these failures.

key words: quality, risk, multi product, FMECA, cross contamination

