

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

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

**Développement d'un système à base de
connaissances pour la Gestion des
risques en industrie pharmaceutique
(Contamination Croisée)**

Présenté par :

REHAIMIA Hafidha

ZIOUANI Chourouk

Encadré par :

Dr CHERIET Nabil

Année universitaire 2021/2022



Dédicace

C'est avec honneur que je dédie ce travail :

À mes très chers parents, pour tout ce qu'ils représentent pour moi, tous les sacrifices qu'ils font sans compter, ils ont toujours été présents pour moi. Merci de m'avoir donné les armes pour affronter la vie

À ma sœur RANIA et mon frère adorés AKRAM

Qui ont toujours su m'accompagner.

À mes chers amis avec qui j'ai tant partagé

Et à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin

À la réalisation de ce travail.

À ma partenaire de travail HAFIDHA, je n'aurai pas pu être plus ravie d'avoir partagé ce travail avec toi.

À AIDAOUI Selma, vous avez été plus qu'un mentor, je ne saurai vous remercier pour votre accueil chaleureux, et votre savoir faire indéfectible.

CHOUROUK





Dédicace

*A mes chers parents pour tous leurs sacrifices,
leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.*

*A mes chères sœurs RAWYA (Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille
dans son éternel paradis) AHLEM, et SAOUSSEN et
mes chers frères, NOUREDDINE et MESSAOUD
pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral..*

À ma chère cousine HANANE, ma nièce RAHAF

*À mon futur mari LOKMANE, qui m'a soutenu et donné le courage
pour accomplir mon travail*

À toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

*Enfin, je remercie mes amies Awatif, Chourouk et ma chère
AIDAOUI Selma pour leur aide et soutien dans la réalisation de ce mémoire.*

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués,

et le fruit de votre soutien infaillible,

Merci d'être toujours là pour moi.

Hafidha



ملخص

يخضع إنتاج الأدوية للعديد من المتطلبات، لا سيما من حيث الجودة بسبب هدفها العلاجي. للتحكم في هذه الجودة، من الضروري تطوير وصيانة نظام جودة قوي وفعال، من أجل ضمان جودة المنتجات وفعاليتها وسلامتها للمرضى.

تواجه صناعة المستحضرات الصيدلانية العديد من مخاطر التلوث المتقاطع أثناء التصنيع والتي يمكن أن تغير جودة الدواء، لأن شركات الأدوية هذه يجب أن تضع نظامًا قائمًا على المعرفة لتسهيل إدارة المخاطر ويسمح بتحسين الوقاية من التلوث المتقاطع الذي يديره الأشخاص المؤهلين.

من خلال هذا العمل، سيتم التعامل مع مخاطر التلوث المتقاطع داخل قسم التعبئة والتغليف بمزيد من التفصيل، وتحديد المخاطر وفقًا لأهميتها، وتطور التلوث المتبادل والتحكم فيه باستخدام أداة تضمن مستوى عالٍ من الفعالية والسلامة وجودة الدواء.

الكلمات المفتاحية: نظام الجودة، إدارة المخاطر، التلوث المتقاطع، النظام القائم على المعرفة

Résumé

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

L'industrie pharmaceutique fait face à de nombreux risques de la contamination croisée au cours de fabrication pouvant altérer la qualité du médicament, pour cela les entreprises pharmaceutiques doit mettre en place un système à base des connaissances pour faciliter la gestion des risques et permet d'améliorer la prévention des contaminations croisées gérées par des personnes qualifiées.

À travers ce travail, le risque de contamination croisée au sein d'un service de conditionnement sera abordé plus en détails, identification des risques selon leur criticité, l'évolution et la maîtrise de la contamination croisée à l'aide d'un outil garantis un niveau d'efficacité, de sécurité et de qualité élevée d'un médicament.

Mot clés : Système Qualité, Gestion des risques, Contamination Croisée, Système à base de connaissances

Abstract

The production of drugs is subject to many requirements, particularly in terms of quality because of their therapeutic aim. To control this quality, it is essential to develop and maintain a robust and efficient quality system, in order to guarantee the quality, efficacy and safety of the products to patients.

The pharmaceutical industry faces many risks of cross-contamination during manufacturing that can alter the quality of the drug, for this pharmaceutical companies must put in place a knowledge-based system to facilitate risk management and allows to improve the prevention of cross-contamination managed by qualified persons.

Through this work, the risk of cross-contamination within a packaging department will be addressed in more detail, identification of risks according to their criticality, the evolution and control of cross-contamination using a guaranteed tool. a high level of efficacy, safety and quality of a medicine.

Keywords: Quality System, Risk Management, Cross Contamination, Knowledge-Based System

Remerciements

En tout premier lieu, on remercie « Allah », le tout puissant, de nous avoir donné la force pour survivre, ainsi que le courage pour dépasser toutes les difficultés.

On voudrait dans un premier temps remercier notre directeur de mémoire Dr CHERIET Nabil professeur à l'université de SAAD DAHLEB Blida 1, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

On remercie également toute l'équipe pédagogique de l'université et les intervenants professionnels responsables de notre formation, pour avoir assuré la partie théorique de celle-ci.

On voudrait rendre grâce aux membres de jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Enfin, nous tenons également à remercier toute les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

TABLE DES MATIERES

Introduction générale.....	1
Chapitre 1 : Gestion de la qualité et la gestion des risques en industrie pharmaceutique	3
1. la qualité en industrie pharmaceutique.....	3
1.1. Définition de la qualité.....	3
1.2. Gestion de la qualité.....	3
1.3. L' Assurance de la qualité.....	4
1.4. Référentiels liés à la qualité pharmaceutique.....	4
1.4.1. International Organisation for Standardisation ISO.....	4
1.4.2. International Conference of Harmonization ICH Q9.....	5
1.4.3. Les Bonnes Pratique de fabrication BPF.....	5
2. Gestion des risques qualité en industrie pharmaceutique.....	6
2.1. Notion de risque.....	6
2.2. Les différents types de risques.....	7
2.3. La gestion des risques : pourquoi ?.....	8
2.4. Démarche de gestion des risques.....	8
2.5. Outils d'aide à la gestion des risques.....	13
2.5.1 HACCP.....	14
2.5.2. HAZOP.....	14
2.5.3. AMDEC.....	15
Chapitre 2 : La contamination croisée.....	18
2.1. Définitions de la contamination.....	18
2.1.1. Contamination croisée.....	18
2.1.2. Contamination particulaire.....	20
2.1.3. Contamination microbiologique.....	20
2.1.4. Contamination chimique.....	21
2.2. Différentes sources de contamination croisée.....	21
2.2.1 Différentes causes tout au long du flux produit.....	21
2.3. Analyse des risques de contamination croisée.....	22
2.4. Application des 5 M en production.....	23
2.5. Plan d'action.....	28
2.6. Maitrise et suivi du risque.....	29
2.7 Analyse de la criticité.....	29

2.8. Actions correctives et mises en œuvre	32
Chapitre 3 : Généralités sur les systèmes experts	33
3.1. Généralités.....	33
3.2. Domaines d'application des systèmes à base de connaissances	33
3.3. Généralité sur les systèmes expert.....	34
3.3.1. Définition d'un système expert	34
3.3.2. Historique d'un système expert.....	35
3.3.3. Architecture d'un système expert.....	35
3.4. Domaine d'application	36
3.5. Quelques systèmes expert	37
3.6. Application des systèmes experts dans l'industrie pharmaceutique	37
Chapitre 4 : Implémentation du système expert	39
4.1 Kappa-Pc générateur de système expert.....	39
4.1.1. Présentation de KAPPA-PC.	39
4.2. Implémentation du système.....	43
4.2.1 Architecture interne du système.....	43
4.2.2 L'utilisation des méthodes	45
4.2.3 Utilisation des fonctions.....	46
4.3. Exemple applicable	51
Conclusion.....	55

Abréviations

AMDEC	Analyse Des Modes De Défaillance.
BPF	Bonne Pratique De Fabrication.
CCE	Cross Contamination Expert
GMP	Good Manufacturing Practices.
HACCP	Hazard Analysis Critical Control Point.
ICH	International Conférence on Harmonization.
HACCP	Analyse de risques et maîtrise des points critiques (Hazard Analysis and Control Points).
ISO	Organisation Internationale de Normalisation.
SE	Système Expert.
SMQ	Système de management de la qualité
I'ICH Q9	International Conference (or Council) of Harmonization "Gestion du Risque Qualité"
OMS	Organization mondiale de la santé
CAPA	Actions correctives et Actions préventives
CCP	Les points critiques de contrôle
HAZOP	Hazard Operability Analysis (analyse de risques et d'opérabilité)
IPR	Indice de priorisation du risque
AC	Article de Conditionnement
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
IA	Intelligence artificielle

Liste des figures.

Figure 1.1 : Appréciation du niveau de risque selon la probabilité de survenue d'un danger (vraisemblance) et sa gravité.....	7
Figure 1.2 : Les différents types de risques qualité.....	8
Figure 1.3 : Démarche générale de gestion du risque.....	9
Figure 1.4 : Exemple de grille d'évaluation qualitative des risques.....	11
Figure 1.5 : Exemple de grille d'évaluation quantitative des risques.....	12
Figure 2.1 : Flux de production dans une industrie pharmaceutique.....	21
Figure 2.2 : Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique.....	24
Figure 3.1 : Les modules d'un système expert.....	34
Figure 3.2 : Architecture d'un système expert.....	35
Figure 4.1 : Ecran du KAPPA-PC.....	40
Figure 4.2 : Graphe d'héritage des classes et objets du système expert développé.....	41
Figure 4.3 : Règle Contamination Croisée écrite sous KAPPA-PC.....	42
Figure 4.4 : Organigramme général de notre système expert CCE.....	44
Figure 4.5 : Arbre des classes mères avant instanciation.....	45
Figure 4.6 : La création des instances et des sous classes dans le Cross Contamination Expert.....	45
Figure 4.7 : Interface de la fonction.....	46
Figure 4.8 : Interface d'accueil de notre SE (Cross Contamination Expert.....	47
Figure 4.9 : Interface du menu Fiche d'identification de la contamination croisée.....	47
Figure 4.10 : interface du menu « Fiche de déclaration ».....	48
Figure 4.11 : Description Contamination Croisée.....	48
Figure 4.12 : interface du menu « Niveau de la criticité ».....	49
Figure 4.13 : interface du menu « Estimation Criticité ».....	50
Figure 4.14 : Interface du menu « Rapport d'estimation du niveau de contamination croisée ».....	50

Liste des tableaux

Tableau 1.1: Exemple de grille de cotation utilisée pour l'AMDEC.....	17
Tableau 1.2: Exemple de tableau utilisé pour identifier les défaillances et évaluer leur criticité...	17
Tableau 2.1: Principales causes de contamination croisées tout au long du flux produit.....	22
Tableau 2.2: Grille de cotation pour l'analyse de risque contamination croisée.....	29
Tableau 2.3: Tableau de calcul de la criticité du risque de contamination croisée.....	30
Tableau 2.4 : Classification du risque de contamination en fonction des seuils de criticité.....	30
Tableau 2.5 : Tableau AMDEC pour le risque de contamination croisée en conditionnement-1-..	31

Introduction Générale

L'industrie pharmaceutique est de nos jours une industrie florissante et importante tant du point de vue de l'innovation que du business ; l'enjeu au niveau de la santé publique que représente la production de médicament nécessite de nombreuses réglementations strictes et contraignantes qui ont pour préoccupations premières d'assurer la qualité, la sûreté et l'efficacité des produits et la satisfaction des clients et des consommateurs.

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 sûrs et de qualité. Pour cela, elles mettent en place un système de gestion des risques requis pour maîtriser les non-conformités du produit entre autres la contamination croisée l'une des défis principaux de l'industrie pharmaceutique. [1]

La contamination croisée est la contamination d'un produit par un autre. Ce risque important peut altérer la qualité d'un médicament et doit donc être correctement géré. Ce risque est d'autant plus important qu'il peut arriver à toutes les étapes de fabrication d'un médicament. La maîtrise du risque de contamination croisée est donc un enjeu majeur pour les industries pharmaceutiques. De nouvelles exigences réglementaires concernant cet enjeu sont d'ailleurs désormais applicables. [1]

L'industrie pharmaceutique, comme le monde entier, est en train de connaître un renouveau massif. Traditionnellement lente dans l'adoption de la technologie, elle connaît aujourd'hui des changements rapides dus au développement de plusieurs technologies.

Les systèmes à base de connaissance (système expert) sont l'une des applications de l'intelligence artificielle, Ils imitent le raisonnement d'un professionnel spécialiste dans un domaine précis par exemple le diagnostic médical et la formulation pharmaceutique. Le système pose des questions à l'utilisateur, ses réponses orientent le système qui au fur et à mesure affine son diagnostic. [2]

L'objectif de ce mémoire est de répondre à la problématique suivante : Mettre en place un système de gestion efficace pour la maîtrise et l'évaluation des risques de la contamination croisée en industrie pharmaceutique dans les temps. Dans ce contexte notre travail a été structuré en quatre chapitres ; on a commencé par une introduction générale, ensuite, dans

le premier chapitre on a présenté la qualité en industrie pharmaceutique les concepts fondamentaux, contexte réglementaire et la gestion des risques.

Le deuxième chapitre détaille la définition, l'évaluation et la maîtrise de la contamination croisée. Le troisième chapitre introduit la notion du système expert, domaines d'application et l'architecture générale du système expert. Le dernier chapitre détaillera d'une manière plus précise l'implémentation du système expert puis une conclusion sur notre travail et les perspectives future à développer.

Chapitre 01

Gestion de la qualité et la Gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique

1. La qualité en industrie pharmaceutique :

De nos jours, la majorité des entreprises adoptent une stratégie basée sur la qualité, ceci dans le but de satisfaire les clients en fabriquant un produit répondant à leurs exigences, tout en préservant les intérêts de l'entreprise.

La mise en place d'un système de management de la qualité (SMQ) permet d'atteindre cet objectif.

1.1. Définition :

La qualité est 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 du client. [3]

Sur le plan technique, la qualité d'un médicament est déterminée par son efficacité, sa sécurité et ses possibilités d'application. Elle comprend :

- la qualité de conception
- la qualité de l'exécution
- la qualité de suivi. [4]

1.2 La gestion qualité pharmaceutique :

La gestion qualité pharmaceutique permet de concrétiser trois principaux objectifs qui complètent et renforcent les exigences des référentiels :

- Assurer la réalisation du produit. Il s'agit d'établir, d'installer puis de maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de produits de qualité appropriée
- Etablir et maintenir une phase de maîtrise. L'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits,

- Faciliter l'amélioration continue. Il convient d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriées sur le procédé et la qualité du produit, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique. [5]

1.3 L'Assurance de la qualité :

L'Assurance de la Qualité est définie comme la « partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites », dans la norme ISO 9000 : 2000. [7]

Selon les BPF, un système d'Assurance de la Qualité approprié à la fabrication des médicaments doit notamment pouvoir garantir que des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des produits de conditionnement soient corrects. [8]

L'Assurance Qualité est donc une démarche visant l'amélioration de la qualité par la détection ou l'éviction des erreurs, leur correction, et l'élimination des causes de récidives.

1.4. Référentiels liés à la qualité pharmaceutique :

En matière de gestion de la qualité, il existe plusieurs référentiels, qui peuvent être classés en deux catégories :

- Les référentiels opposables, dont l'application est obligatoire et vérifiée par les autorités de santé lors de leurs inspections ; c'est le cas des Bonnes Pratiques.
- Les référentiels non opposables, tels que l'ICH Q9 et les normes ISO, dont l'utilisation est recommandée, mais non obligatoire.

1.4.1 International Organisation for Standardisation – ISO –

L'ISO est une organisation non gouvernementale dont l'objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant aux secteurs industriels, techniques et économiques. [9]

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les Séries ISO 9000(Système de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire), ISO 9001(Systèmes de management de

la qualité – Exigences), ISO 9004 (Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances).[10]

1.4.2 International Conference (or Council) of Harmonization – ICH Q9

Le Council International pour l'Harmonisation des exigences techniques relatives à l'enregistrement des médicaments à usage humain, plus simplement appelé ICH.

Le but de l'ICH est donc d'améliorer l'efficacité du processus de développement et d'enregistrement des médicaments, afin de réduire le délai de disponibilité pour les patients, sans compromettre la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. [11]

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

- La qualité (Q), dont fait partie l'ICH Q9, présenté plus bas ;
- L'efficacité (E) ;
- La sécurité (S) ;
- Multidisciplinaires (M). [12]

En 2005 a été élaborée l'ICH Q9 « Gestion du Risque Qualité ». Cette ligne directrice présente les principes de base de la gestion des risques et propose un ensemble d'outils permettant d'évaluer et maîtriser les risques, que ce soit au niveau du développement, de la fabrication ou de la distribution des principes actifs ou produits finis à usage humain. [13]

L'ICH Q9 définit deux principes élémentaires :

- L'évaluation du risque doit être basée sur des connaissances et faits scientifiques, dans le but de protéger le patient.
- Le niveau d'effort qu'implique le processus de gestion du risque qualité doit être proportionnel à la complexité et/ou la criticité de ce risque. [14] [15]

1.4.3. Les Bonnes Pratiques de fabrication BPF

Afin de garantir un produit de qualité, les établissements autorisés doivent produire des médicaments selon les bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), Good Manufacturing Practices (GMP) en anglais. [8]

Selon l'OMS, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont « un des éléments de l'assurance de la qualité, elles garantissent 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 organisées en trois parties :

- ✓ Partie I : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain.
- ✓ Partie II : Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments.
- ✓ Partie III : Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication. [8]

2. La gestion des risques qualité en industrie pharmaceutique :

2.1. Notion de 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 » [16], ou encore un « danger éventuel plus ou moins prévisible ». [17]

Le risque est aussi considéré comme la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de sa gravité. [18]

Il peut être également défini comme :

- Une situation non souhaitée ayant des conséquences négatives résultant de la survenue d'un ou plusieurs événements dont l'occurrence est incertaine.
- Tout événement redouté qui réduit l'espérance de gain et/ ou d'efficacité dans une activité humaine. [19]

Dans le monde de l'industrie pharmaceutique, les risques doivent être maîtrisés pour assurer la qualité des produits et la sécurité des patients, mais aussi pour des raisons réglementaires et économiques. [20]

Un risque sera donc d'autant plus important que la probabilité de survenue du danger (fréquence) et/ou sa gravité sont élevées. (Figure 1.1)

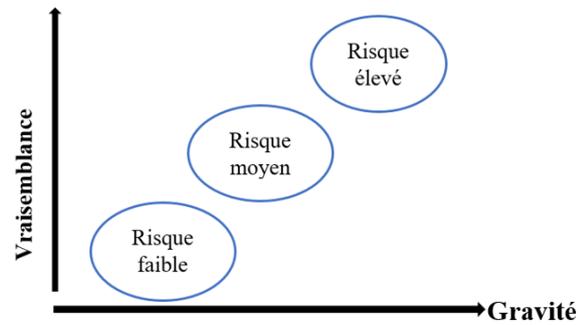


Figure 1.1 : Appréciation du niveau de risque selon la probabilité de survenue d'un danger (vraisemblance) et sa gravité.

2.2 Les différents types de risques :

De façon générale, dans les entreprises, qu'elles soient pharmaceutiques ou non, plusieurs types de risques existent, parmi lesquels on peut citer :

- Les risques opérationnels. Il peut s'agir par exemple, une installation qui tombe en panne et entraîne l'interruption de l'activité pour une durée indéterminée.
- Les risques financiers, qui peuvent mettre en péril l'entreprise.
- Les risques juridiques, liés au non-respect de la réglementation.
- Les risques scientifiques et techniques (liés au système, à la sécurité, etc).
- Les risques liés à la qualité, qui constituent le sujet de cette thèse.
- Les risques humains. [21]

Les risques sont donc multiples et propres à une activité donnée.

L'industrie pharmaceutique, qui doit fournir des médicaments efficaces, sûrs et d'une très grande qualité, est exposée à quatre types de risques qualité (Figure 1.2) :

- Les risques liés à la conception et au développement du produit.
- Les risques liés à sa production et sa conservation (matières, locaux, processus).
- Les risques liés à sa distribution et sa commercialisation.
- Les risques liés à son utilisation chez le patient. [21]

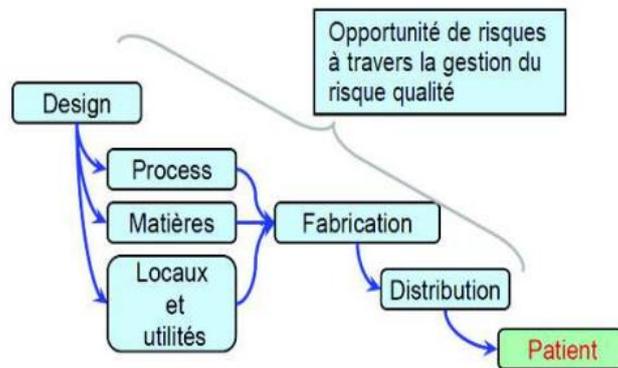


Figure 1.2 : Les différents types de risques qualité

2.3 La gestion des risques : pourquoi ?

Comme il a été montré précédemment, il existe des risques liés à toute activité, humaine ou technique. Au sein des entreprises pharmaceutiques, le but de la gestion des risques est de réduire autant que possible les risques potentiels ou avérés, tout au long du cycle de vie des médicaments, grâce à la réalisation d'analyses de risque.

Elle consiste à :

- Identifier par une méthodologie structurée et rigoureuse l'ensemble des caractéristiques et points faibles d'un procédé de fabrication, d'un équipement, d'un processus, etc, pouvant présenter un risque et avoir un impact sur la qualité du médicament.
- D'analyser et évaluer ces risques.
- De les maîtriser. [22]

2.4 Démarche de gestion des risques

Les risques peuvent être approchés de trois façons différentes :

- Selon les évènements qui les déclenchent : les causes.
- Selon la façon dont ils se manifestent : leurs effets.
- Selon les conséquences qu'ils entraînent. [22]

La démarche générale de gestion des risques qualité défini dans l'ICH Q9 se divise en plusieurs étapes et sous-étapes présentées sur la Figure 1.3.



Figure 1.3 : Démarche générale de gestion du risque

1) Initiation de la démarche :

Toute démarche de gestion des risques nécessite plusieurs prérequis pour être efficacement mise en œuvre.

Pour démarrer, il est nécessaire de délimiter le périmètre de l'analyse à effectuer :

Définir avec précision le processus, le système, l'équipement susceptible de présenter un ou plusieurs risques en matière de qualité.

Préciser la chronologie et les étapes à suivre est important pour assurer le bon déroulement de la démarche.

Enfin, pour réaliser une analyse fiable et robuste, il est nécessaire de bien connaître le sujet étudié. C'est pour cela que la constitution d'une équipe pluridisciplinaire s'avère utile pour mener à bien ce projet. L'équipe sera composée d'interlocuteurs pertinents et d'experts sur le sujet traité ainsi que de personnes maîtrisant la démarche de gestion des risques. Ainsi, le processus étudié pourra être abordé sous tous ses aspects.

2) Appréciation du risque :

Toute démarche de gestion des risques débute par une première étape d'appréciation du risque.

Elle consiste à :

- Identification du risque
- Analyse du risque
- Evaluation du risque. [23]

- **Identification du risque :**

L'identification du risque consiste à trouver, lister et caractériser tous les dangers et facteurs de risques concernant le sujet auquel on s'intéresse. [24]

La réalisation de cette étape repose le plus souvent sur une réunion de brainstorming, qui signifie littéralement « remue-méninges », dont le but est que les participants récoltent un ensemble d'informations la plus complète et variée possible en un minimum de temps, sans filtre, sans tri, sans classement dans un premier temps.

La fiabilité des données utilisées lors de cette étape constitue une base solide afin de mener à bien la suite du processus de gestion du risque.

Cette étape d'identification du risque permet de répondre à la question « Qu'est-ce qui peut mal se passer ? ». [22]

- **Analyse du risque :**

L'étape d'analyse du risque a pour but d'estimer le risque associé à chaque danger identifié à l'étape précédente. [25] Elle permet de répondre à la question « Quelle est la probabilité d'apparition du risque et comment peut-on le détecter ? ». [22]

L'étape d'analyse du risque consiste à déterminer :

- La probabilité de survenue des dangers identifiés.
- La gravité des dangers.
- Les modalités de détection du danger.

- **Evaluation du risque :**

L'évaluation du risque permet de mesurer l'impact potentiel du danger. Cette troisième étape a pour but de comparer le risque identifié précédemment par rapport à des critères de risque donnés afin de déterminer le niveau du risque et répondre à la question suivante : « Quelles seraient les conséquences encourues ? ». [22] [25]

L'évaluation est subjective puisqu'elle dépend du niveau de connaissance du risque et des individus participant à cette démarche.

Le risque peut être évalué de façon quantitative ou qualitative.

La Figure 1.4 ci-dessous représente une grille d'évaluation des risques. Le risque est ici exprimé qualitativement par trois niveaux de risque :

- Risque faible, en vert, acceptable en l'état.
- Risque moyen, en jaune, acceptable sous contrôle ou à réduire à un risque faible.
- Risque élevé, en rouge, inacceptable.

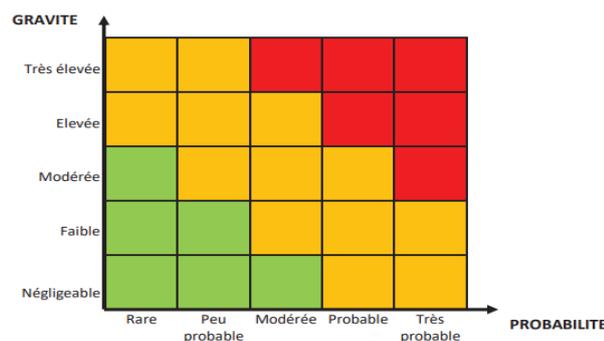


Figure 1.4 : Exemple de grille d'évaluation qualitative des risques

A l'opposé, si le risque est exprimé de façon quantitative, il sera caractérisé par une probabilité numérique ou un score de risque. [11] Ainsi, dans la Figure 1.5 ci-dessous, le risque est exprimé par un nombre compris entre 1 et 25 :

- Entre 1 et 4, le risque est considéré comme faible.
- Entre 5 et 12, le risque est moyen.
- Entre 15 et 25, le risque est élevé.

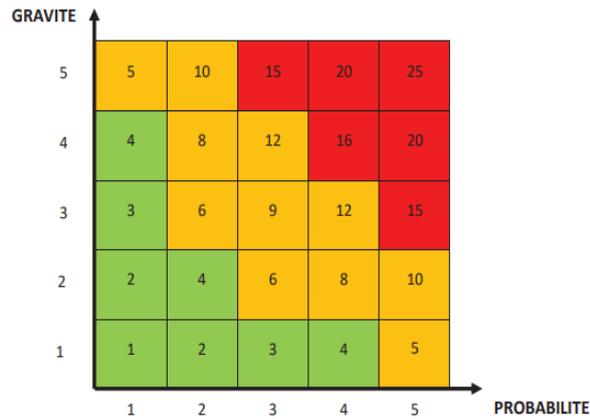


Figure 1.5 : Exemple de grille d'évaluation quantitative des risques

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

3) Maîtrise du risque :

L'étape de maîtrise du risque repose sur deux approches :

1. L'acceptation du risque ;
2. L'élimination ou la réduction du risque grâce à la mise en place de différents moyens d'action et de prévention.

Pour déterminer quelle approche sera choisie, il faut se poser les questions suivantes :

1. Le risque dépasse-t-il le niveau acceptable ?
2. Qu'est-il possible de réduire ou éliminer ?
3. Quel est le meilleur compromis entre les bénéfices, les risques et les ressources disponibles ?
4. De nouveaux risques peuvent-ils apparaître suite à l'élimination ou l'acceptation des risques connus ? [22]

En effet, la mise en œuvre de différentes mesures d'élimination ou de réduction du risque peut faire apparaître de nouveaux risques. Si le risque est inférieur au niveau acceptable défini, alors il pourra être accepté tel quel. En revanche, dès que le risque dépasse le niveau acceptable, des actions devront être mises en place pour le réduire ou l'éliminer.

Plusieurs moyens peuvent être utilisés pour cela :

1. Réduire la gravité de l'évènement provoqué par le risque ;
2. Diminuer la probabilité d'apparition du risque ;
3. Eliminer la cause du risque ;
4. Augmenter les moyens de détection. [22]

Dans certains cas, le risque ne peut pas être totalement éliminé, malgré les différentes actions mises en place. Ce risque qui subsiste est alors qualifié de risque résiduel. Le risque résiduel peut correspondre à un risque qui n'a pas correctement été évalué, ou à un danger qui n'a pas été identifié lors de la première étape du processus. [25] Si les efforts à mettre en œuvre pour le réduire sont disproportionnés par rapport aux enjeux de protection du patient, le risque résiduel peut être accepté tel qu'il est, à condition de ne pas dépasser le niveau acceptable, et sans être toutefois négligé, mais aucune action corrective ou préventive (CAPA) ne sera mise en place.

4) Revue du risque

Une fois que le risque est maîtrisé, une revue doit être systématiquement effectuée de façon périodique afin d'assurer que les actions mises en place pour réduire ou éliminer ce risque ont été efficaces et qu'aucun nouveau risque n'est apparu. De plus, les nouvelles informations et connaissances à disposition concernant le risque doivent être prises en compte afin de corriger, si nécessaire, la décision antérieure d'acceptation ou de réduction du risque. [11] Cette phase de revue contribue à l'amélioration continue du système de gestion des risques et par extension, du système qualité.

5) Communication :

Comme on le voit sur la Figure 1.3, la communication sur le risque doit être instaurée dès le début du processus et se poursuivre pendant toutes les phases suivantes. Elle est nécessaire pour partager les informations et résultats obtenus, que ce soit à l'intérieur de l'entreprise entre les différents acteurs impliqués dans la démarche, ou à l'extérieur, vis-à-vis des autorités de santé ou des patients. [11]

2.5 Outils d'aide à la gestion des risques :

Il existe divers outils dédiés à l'identification des dangers et risques associés, adaptés aux différentes situations rencontrées et aux objectifs recherchés.

L'ICH Q9 présente les outils suivants :

2.5.1 L'HACCP

Son objectif est la prévention, l'élimination ou la réduction à un niveau acceptable de tout danger biologique (virus, bactéries, etc), chimique (pesticides, additifs), et physique (bois, verre, etc) pour un produit ou un procédé nouveau ou un produit déjà sur le marché.

La méthode utilisée par l'HACCP est proche de l'AMDEC. Sa mise en place repose sur sept principes [14] [26] :

1. Effectuer une analyse des dangers et identifier les mesures préventives pour chaque étape du processus ;
2. Déterminer les points critiques de contrôle (CCP) ;
3. Etablir les seuils critiques pour chaque CCP ;
4. Mettre en place un système de surveillance des CCP ;
5. Déterminer les actions correctives à mettre en place lorsque la surveillance montre qu'un point critique n'est plus maîtrisé ;
6. Appliquer des procédures de vérification afin de vérifier que le système HACCP fonctionne efficacement ;
7. Constituer un dossier dans lequel figureront toutes les procédures et tous les relevés concernant ces principes et leur mise en application.

2.5.2 HAZOP :

Il est principalement dédié à l'analyse des risques des systèmes thermo-hydrauliques pour lesquels il est nécessaire de maîtriser des paramètres tels que la température, la pression, le débit, le pH, etc. [11]

Dans l'industrie pharmaceutique, cet outil peut être utilisé par exemple pour l'installation d'une ligne de production ou de conditionnement ou pour un nouveau procédé de stérilisation. Le principe de la méthode HAZOP consiste à identifier les paramètres de l'installation ou du procédé pouvant présenter un risque et à associer à chacun d'entre eux un mot-clé.

La méthodologie, semblable à celle proposée par l'AMDEC, est divisée en six phases :

- ✓ Phase 1 : Description du fonctionnement normal du procédé de façon détaillée, en le décomposant en une suite d'étapes.
- ✓ Phase 2 : Identification des dérives potentielles à l'aide de mots-clés
- ✓ Phase 3 : Recherche des causes possibles.
- ✓ Phase 4 : Recherche des conséquences.
- ✓ Phase 5 : Mise en place des CAPA.
- ✓ Phase 6 : Revue d'efficacité. [27]

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

Dans l'industrie pharmaceutique, cet outil est souvent utilisé pour évaluer les risques liés à une défaillance d'un processus de fabrication mais il peut également être appliqué à d'autres situations et d'autres étapes de cycle de vie d'un médicament. [14] On entend par défaillance, une fonction non remplie, partiellement remplie, ou remplie de façon intermittente ou aléatoire. [28]

Plusieurs types d'AMDEC ont été développés :

- L'AMDEC Produit vise à améliorer la conception du produit afin de s'assurer de sa qualité et sa fiabilité ;
- L'AMDEC Processus consiste à identifier les défaillances du procédé de fabrication pour les améliorer afin de garantir un produit de grande qualité du premier coup ;
- L'AMDEC Machine permet d'optimiser la conception, l'utilisation et la maintenance des équipements afin qu'ils soient opérationnels quotidiennement. [27]

Le principe reste le même quel que soit le type d'AMDEC utilisé. Grâce à une analyse préventive qui se base sur l'expérience et les connaissances de chaque participant, l'AMDEC permet de déterminer et de prendre en charge les défaillances, et leurs causes potentielles avant qu'elles n'apparaissent, ainsi que leurs effets. [29]

La méthode AMDEC réunit deux types d'analyses :

- ✓ Une analyse qualitative des défaillances, par l'observation du processus et de la relation cause à effet ;

- ✓ Une analyse quantitative, c'est-à-dire la mesure des défaillances du système par une cotation de trois paramètres : la gravité, la fréquence et la détectabilité. [30]

L'utilisation de cet outil repose sur une méthode rigoureuse, en plusieurs étapes : [27]

1. Analyse fonctionnelle :

Cette première étape consiste à identifier les fonctions attendues du système, le produit, le processus étudié, ainsi que les différents modes de fonctionnement possibles (manuel, automatique, etc). On parle d'analyse fonctionnelle. Elle doit permettre de répondre aux questions suivantes :

- ✓ A quel besoin le système doit-il répondre ?
- ✓ Quelles fonctions doit-il remplir ?
- ✓ Comment fonctionne-t-il ?

2. Identification des défaillances et évaluation de la criticité :

- Après avoir décomposé le système étudié, il faut définir les différentes défaillances éventuelles
- Ou déjà rencontrées, de manière exhaustive, en s'intéressant plus particulièrement à :
 - ✓ Leur mode de défaillance : comment la défaillance se manifeste-t-elle ? Perte de fonction, fonctionnement aléatoire, intermittent, intempestif, etc ;
 - ✓ Leurs effets : quelles sont les conséquences sur l'utilisateur ? ;
 - ✓ Leur criticité, qui dépend de trois paramètres :
 - La fréquence F d'apparition de la défaillance ;
 - La gravité G des conséquences de la défaillance ;
 - La détectabilité D , qui correspond à la probabilité de ne pas détecter la défaillance. [28]

A chacun de ses trois paramètres sera attribuée une note selon une grille de cotation prédéfinie, pouvant aller de 1 à 10, ou moins, comme présenté dans le Tableau 1 :

Chapitre 02

La contamination croisée

2. Contamination croisée :

2.1 Définition de la contamination :

La contamination est définie par les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) comme « 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. » [1]

Ces « impuretés » correspondent aux agents contaminants, selon lesquels les contaminations sont classées en trois groupes :

- La contamination particulaire
- La contamination microbiologique
- La contamination chimique

La contamination croisée est classée à part, puisqu'elle n'est pas définie par le type de contaminant. L'ISO 14644-4 définit un contaminant comme « toute entité particulaire, moléculaire, non particulaire ou biologique susceptible de produire un effet indésirable sur le produit ou le procédé ».

La contamination d'un produit entraîne donc un risque pour le patient, d'où l'importance de maîtriser ce paramètre. [1]

2.1.1 Contamination croisée :

La contamination croisée ou « cross contamination » se définit comme étant l'introduction d'un produit (substance active, excipient, articles de conditionnements primaires et secondaires, produit semi-fini, etc.) dans une autre production pharmaceutique, de la matière première réceptionnée jusqu'au produit fini conditionné.

Selon les Bonnes pratiques de fabrication (N°2014/1 bis), la contamination croisée se définit comme :

- la « contamination d'un produit par un autre » (BPF partie I), ou encore
- la « contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit » (BPF partie II)

Le terme anglais « mix-up » est aussi couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique, sans que les référentiels pharmaceutiques en donnent une définition officielle. « Mixups »,

dans les bonnes pratiques de fabrication européennes (GMP : Good Manufacturing Practices) se rapproche des synonymes « mélange » ou « confusion ». [31]

On peut distinguer deux types de contamination croisée :

- La contamination successive : lorsque les équipements ne sont pas dédiés ; c'est-à-dire qu'un équipement est utilisé pour fabriquer plusieurs produits différents. Un résidu du précédent produit reste dans l'équipement et contamine la fabrication suivante.
- La 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.

Pendant la fabrication, « ce risque de contamination croisée accidentelle a pour origine la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols ou organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs... » (BPF Chapitre 5.18).

Ceci concerne essentiellement la contamination croisée lors de l'étape de mise en forme galénique du médicament (fabrication). On peut apparenter la contamination croisée ici comme la présence non visible à l'œil nu d'un produit étranger (ex : pollution par des poussières pharmaceutiques). [31]

Cette définition concernant l'étape de fabrication, est à compléter en ajoutant que le risque de contamination croisée lors de l'étape de conditionnement notamment, peut être un mélange de composants de lots différents. Cela concerne :

- Les articles de conditionnement :

Les contaminations croisées peuvent concerner les AC primaires et secondaires. Par exemple, on retrouvera dans ce cas la présence d'une notice jointe à un produit ne lui correspondant pas, ou encore un étui renfermant un blister inadéquat. [31]

- La documentation :

Le dossier de lot est le document maître de la production d'un lot de médicament. Il retrace l'historique des étapes de fabrication et de conditionnement. La substitution ou le mélange d'une feuille du dossier du lot de médicament A avec une autre feuille du dossier du lot de

médicament B est considéré comme une contamination croisée. S'il est mis en évidence un problème dans un lot fabriqué lors de sa commercialisation, alors le dossier constitue l'unique source d'informations permettant d'enquêter. [31]

- Les semi-finis (comprimés, gélules, capsules, solution vrac, ...) : Sur les lignes dites « non dédiées », un vide de ligne mal réalisé, entre deux productions de médicaments différents, peut laisser des gélules de l'ancienne production dans la trémie d'alimentation de la remplisseuse. Ces anciennes gélules se retrouveront mélangées aux gélules de la nouvelle production. Il est aisé de comprendre la gravité de ce type de contamination croisée.

- Le personnel : Des vêtements mal adaptés peuvent permettre le relargage de particules de produits d'une production précédentes. [31]

2.1.2 Contamination particulière :

Les contaminants à l'origine de la contamination particulière peuvent être très variés puisqu'il s'agit de toutes les particules non viables, inertes telles que les particules de verre, de maquillage, cheveux, fibres de vêtement, poussières, débris de carton, végétaux...

Ces particules (ou amas de particules) sont assimilées à des sphères et sont classées dans la norme EN/ISO 14644-1 selon leur taille : diamètre compris entre 0,5 µm et 5 µm ou diamètre supérieur à 5 µm. [1]

2.1.3 Contamination microbiologique :

Les contaminants retrouvés dans ce type de contamination, également appelée biocontamination, sont l'ensemble des micro-organismes : bactéries, levures, moisissures, virus. Au contraire de la contamination particulière, les particules sont viables et peuvent se développer suivant des conditions de température, humidité, pH, milieu nutritif..., propres à chaque micro-organisme. Les micro-organismes sont rarement retrouvés sous forme « libre » dans l'environnement. Ils sont soit accrochés à une particule, soit déposés sur une surface. Les particules sont des vecteurs de la contamination microbiologique. La contamination microbiologique est donc étroitement liée à la contamination particulière qu'il faut nécessairement maîtriser pour pouvoir maîtriser la contamination microbiologique. [1]

2.1.4 Contamination chimique :

Ce type de contamination est dû à des contaminants chimiques, c'est-à-dire des produits ou substances de composition chimique connue, par opposition avec le vivant. Ces substances peuvent avoir une activité chimique. Tout ce qui est susceptible d'entrer dans le circuit du produit peut être un contaminant chimique : les matières premières (excipients et principes actifs) ainsi que les agents de nettoyage (détergents, désinfectants...). [1]

2.2 Différentes sources de contamination croisée :

2.2.1 Différentes causes tout au long du flux produit :

A chaque étape du cycle de vie du médicament, il existe au moins un risque de contamination croisée. L'objectif est de décomposer chaque étape du processus et d'établir la liste des causes potentielles de contamination croisée pour chacune d'entre elles. [31]

- Flux produit au sein de l'industrie pharmaceutique

Sur un site de production, les étapes de fabrication peuvent se décomposer selon le flux suivant :

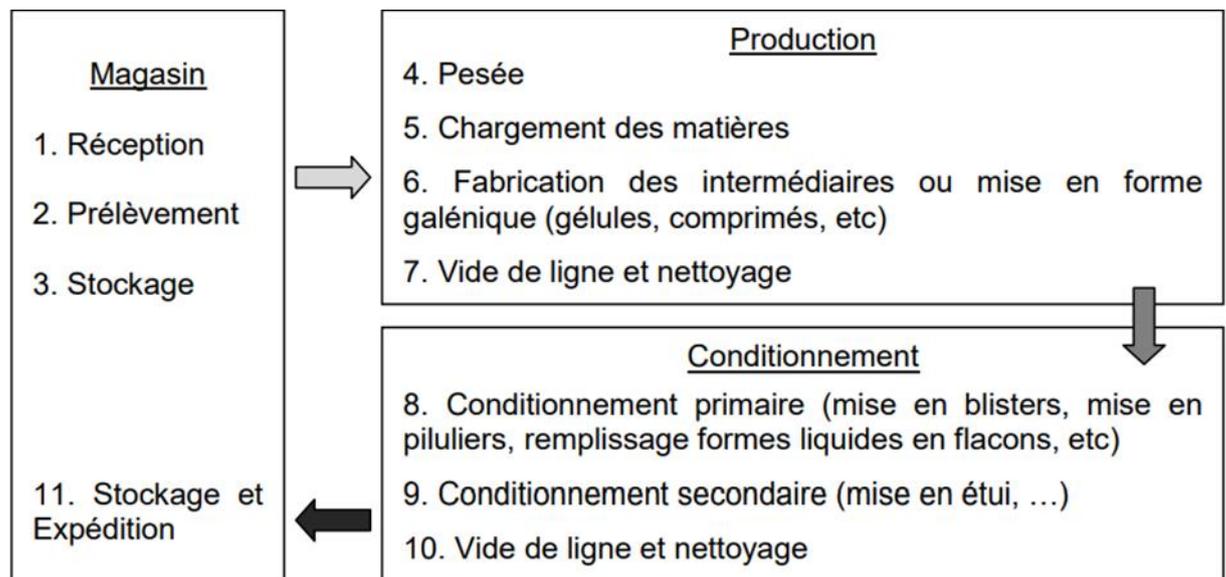


Figure 2.1 : Flux de production dans une industrie pharmaceutique

- Recensement des causes tout au long du flux :

Le tableau (2.1) présente un ensemble d'application non exhaustif sur un thème transversal. En effet, certains thèmes sont récurrents et peuvent faire l'objet d'une analyse transversale :

- le personnel, l'habillement, la formation,
- les locaux et le traitement d'air,
- la gestion des matériels propres et sales,
- le vide de ligne,
- l'étiquetage, l'identification.

Les erreurs de la part du personnel représentent une part importante des sources de contaminations croisées.

C'est dans cette optique qu'il est intéressant de lister les causes d'erreurs liées à la main-d'œuvre tout au long du flux produit dans l'usine. [31]

Tableau 2.1: Principales causes de contamination croisées tout au long du flux produit

Etape du flux produit	Cause de contamination croisée
1. Réception	Confusion entre contenants
	Mélange de produits ou de lots sur la palette(livraison)
2. Prélèvement	Contamination liée à l'habillage
	Matériel de prélèvement mal nettoyé
3. Stockage	Dispersion accidentelle
4. Pesée	Environnement de zone de pesée non maîtrisé
	Contamination liée à la main-d'œuvre (formation procédure / habillage)
5.Chargement des matière	Environnement de la zone de chargement non maîtrisé (fréquence des nettoyages, etc)
	Nettoyage insuffisant ou inexistant (validation du nettoyage)
	Mauvaise identification du contenant du produit intermédiaire (vide de ligne, identification)
	Contamination par la tenue (habillage, déshabillage, flux personnel)
	Chargement de la mauvaise matière (vérification)
6. Production	Contamination liée à la main-d'œuvre (flux personnel, formation et habilitation)
7. Nettoyage	Méthode de nettoyage mal appliquée
	Contamination du matériel propre par la tenue du personnel (habillage)
8.Conditionnement primaire	Présence du produit précédent ou sa documentation dans l'atelier (vide de ligne, gestion déchets, formation personnel)
	Présence d'un produit précédent sur l'équipement (vide de ligne)
	introduction d'articles ou produits étrangers en provenance d'une autre ligne (maintenance, formation personnel)
	Contamination du produit par la tenue du personnel (flux, habillage)
9.Conditionnement secondaire	Introduction d'articles ou produits étrangers en provenance d'une autre ligne (maintenance, formation personnel)
	Rétention d'un produit précédent par le matériel (vide de ligne)
	Mélange de références dans les contenants fournisseurs
	Mauvaise manipulation du matériel de marquage (qualification personnel)
	Assemblage de produits différents dans un contenant unique (contrôles + formation personnel)
10. Stockage et expédition	Mélange des produits sur la palette

2.3. Analyse des risques de contamination croisée :

Le risque est identifié selon 3 critères (correspondant aux 3 vecteurs possibles de la contamination croisée chimique) :

- ✓ Matériel/équipements
- ✓ Locaux/environnement
- ✓ Habillage

Le critère « habillage » est choisi plutôt que celui « personnel » car les risques de contamination croisée liés à l'Homme autres que l'habillage, sont les erreurs. Cependant, des moyens pour réduire les risques à ce niveau sont déjà en place : systèmes informatisés, ainsi que des formations et procédures adaptées. [31]

Une fois le risque identifié, les moyens de prévention existants sont étudiés. Vient ensuite l'étape de décision d'acceptation ou non du risque. Si le risque est accepté, il est estimé sous contrôle. S'il n'est pas accepté, des actions à mettre en œuvre pour réduire le risque sont nécessaires. [31]

2.4. Application des 5 M en production :

Une des méthodes de base d'analyse de risque est d'utiliser un diagramme de cause / effet (ou diagramme d'Ishikawa ou en arête de poisson) afin de recenser les causes de contamination croisée à partir des 5M ont été exclues les contaminations directes particulières, biologiques ou chimiques. [31]

Le diagramme d'Ishikawa est un outil simple et rapide, permettant de visualiser les causes possibles d'une contamination croisée et de faciliter la recherche de moyens d'y remédier. La méthode consiste à classer et grouper les causes en cinq catégories :

- Main-d'œuvre : tout ce qui est lié au personnel directement impliqué dans le processus pour lequel la contamination croisée a été constatée, et de sa compétence.
 - Matière : dans cette rubrique on regroupe toutes les causes possibles dues à la qualité des produits et matériaux utilisés.
 - Matériel : toute cause possible due aux machines, équipements et moyens matériels utilisés.
 - Méthodes : toute cause possible due aux procédures, instructions, modes opératoires ou manière de faire pour réaliser les opérations.
 - Milieu : tout ce qui est lié à l'environnement physique dans lequel ont lieu les opérations.
- [31]

Dans la figure 2.2 qui suit, un aperçu des différentes causes de contamination croisée sur un site de production est envisagé.

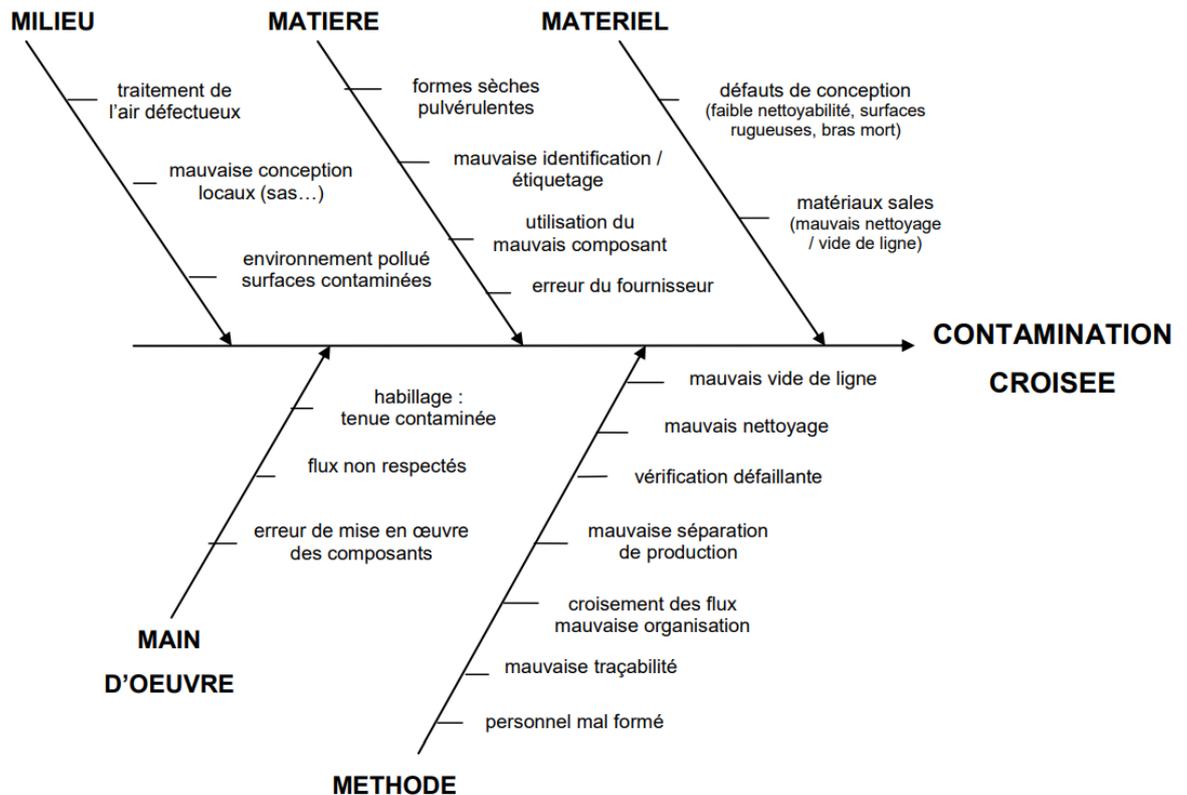


Figure 2.2 : Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique.

- **Main d'œuvre**

Le personnel étant un vecteur important de la contamination croisée, de nombreux moyens de lutte doivent être mis en place à ce niveau.

Habillage

Un habillage adapté est indispensable. Il peut être composé de différents équipements : vêtements protecteurs, couvre-chaussures, charlotte, gants, cache-barbe, ... ou d'une tenue complète : combinaison avec masque. La tenue est adaptée en fonction des zones et des flux. Les bijoux et le maquillage doivent également être exclus des ZAC (Zone à Atmosphère Contrôlée).

Les pratiques d'habillage sont aussi importantes que l'habillage en lui-même, d'où l'intérêt des formations. [1]

Formation et comportement du personnel

Il est indispensable pour le personnel travaillant dans les zones classées de comprendre et connaître les mécanismes de la contamination en général et de la contamination croisée ainsi que leurs conséquences afin d'adopter un comportement approprié. Les procédures d'habillage et les flux sont mieux respectés si une sensibilisation et une formation appropriée du personnel ont été réalisées. Selon le niveau d'exigence, une habilitation peut être requise pour l'entrée dans une zone spécifique avec un habillage complexe. [1]

- **Milieu**

De nombreux moyens de prévention sont mis en place pour gérer la contamination croisée par l'environnement. Ces moyens de préventions permettent souvent de gérer la contamination en général. [1]

Conception des locaux

Les locaux doivent être conçus et utilisés de façon à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations.

Les matériaux utilisés, la forme des locaux jusqu'à la conception plus sont pensés pour prévenir le risque de contamination en général. [1]

Cascade de pression :

Des pressions sont appliquées selon l'effet recherché dans les différentes zones :

- Surpression : dans le but de protéger la zone de l'extérieur,
- Sous pression : afin d'obtenir un confinement dans le cas de manipulation de produits toxiques ou dangereux pour l'environnement.

Les différentiels de pression, de l'ordre de 15 pascals, permettent de maîtriser les flux d'air, l'air étant un vecteur des contaminants. [1]

Sas et vestiaires

Afin de maintenir ces différences de pressions, l'entrée dans les salles se fait par un sas, définis par les BPF comme un « espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes, placées entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement), afin de maîtriser le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits. » [1]

Flux

Les différents flux des potentiels vecteurs de la contamination croisée doivent être maîtrisés pour l'éviter.

Le flux d'air est géré par les cascades de pression et les centrales de traitement d'air qui jouent sur plusieurs paramètres : vitesse du flux d'air soufflé, taux de renouvellement de l'air, température, humidité, filtration. La position des bouches de soufflage et de reprise d'air a également un impact sur le flux d'air.

Les flux personnel, matières, équipements, déchets doivent être pensés pour éviter les contaminations croisées et sont clairement définis selon des procédures. [1]

- **Matière :**

Identification

Les matières, quelles qu'elles soient : matières premières (principes actifs, excipients), articles de conditionnement, déchets doivent être clairement identifiées, dès leur réception et à chaque étape de leur utilisation, afin d'éviter les confusions. Les systèmes informatisés remplissent également ce rôle, en éditant des étiquettes avec des codes internes. [1]

Contrôle

L'analyse par le contrôle qualité de chaque lot de matière première reçu est une obligation des BPF. Ces analyses dépendent du cahier des charges et sont à minima des tests d'identification. Ils sont effectués conformément aux spécifications et aux méthodes décrites dans le dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et doivent conduire à une décision d'acceptation ou de refus par le responsable du contrôle qualité. [1]

- **Matériel**

Ce quatrième « M » regroupe tous les équipements servant à la production des médicaments, les machines dans lesquelles le produit sera transformé, le matériel servant aux prélèvements et à la pesée (spatules, pelles) ou au nettoyage ainsi que tous les équipements non en contact direct avec les matières mais permettant le déroulement des étapes (chariots). [1]

Identification

Le premier moyen de prévention sera le même que pour les matières : l'identification. Chaque matériel est associé à une fonction précise, il peut être dédié à une famille de produits ou à un produit précis. Le statut « propre » ou « sale » d'un équipement/matériel doit également être clairement identifié afin de ne pas l'utiliser lorsqu'il est sale, notamment pour les équipements/matériels non dédiés. L'identification est donc indispensable, elle peut être sous forme d'étiquette ou de gravure et comporte plus ou moins d'informations de natures différentes (écritures, code couleur, code-barres, ...). [1]

Vide de ligne

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

Le vide de ligne et sa vérification sont effectués selon des procédures appropriées. Elles interviennent à l'étape « Répartition », qui correspond au conditionnement primaire et à l'étape « Conditionnement secondaire ». Tous les éléments de la production terminée n'appartenant pas au lot suivant sont éliminés des lignes afin d'éviter qu'ils soient remis en production par inadvertance ou lors de la remise en marche des machines. Pour la répartition, également appelée remplissage, les éléments à éliminer sont les articles de conditionnement primaire non utilisés, ceux qui ont subi une transformation (engagés dans la machine) et les documents. Pour le conditionnement secondaire, il faut s'assurer que la ligne soit vierge de tous les articles de conditionnement secondaires (cartons, étuis, étiquettes, notices) et les médicaments de la précédente production dans leur conditionnement primaire. [1]

Chaque vide de ligne est vérifié par une inspection minutieuse et méthodique d'un second opérateur, différent de celui qui l'a réalisé.

- **Méthode**

Les méthodes sont toutes les mesures organisationnelles mises en place au sein de l'industrie. Elles représentent les moyens qui sont donnés pour réaliser la production et faire fonctionner le site en général. [1]

Documentation

La documentation (procédures, protocoles, instructions...) d'un site est très importante. Elle doit être claire, facile d'accès, homogène et organisée.

Les procédures mises en place doivent être adaptées aux conditions réelles de travail, réalisables et aider le personnel à les respecter. [1]

Qualification et validation

Les différents nettoyages (locaux, matériel, équipements) doivent être validés afin de prouver leur efficacité. La validation s'effectue selon un protocole et se conclue par un rapport. Des essais sont réalisés, les résultats des analyses des prélèvements permettent de valider ou non le nettoyage. Toutes les méthodes (analytique, prélèvement) doivent également être au préalable validé et des revalidations sont prévues après un délai déterminé ou après tout changement du processus.

Les locaux doivent être qualifiés afin de garantir leur classe. Différents paramètres sont pris en compte selon la classe lors des essais de classification des zones et dispositifs d'atmosphère contrôlée. Les spécifications pour la contamination particulaire de l'air sont définies dans la norme ISO 14644 « Salles propres et environnements maîtrisés apparentés ». Les principes et les modes opératoires des essais à réaliser pour classer une installation sont décrites dans ces normes ISO. Neuf classes sont définies par les normes ISO alors que seules quatre classes le sont pour l'industrie pharmaceutique. Leur correspondance avec les classes ISO est définie dans la ligne directrice 1 des BPF. [1]

2.5. Plan d'action

Mise en place de CAPA (corrective action/préventive action)

Les CAPA sont des mesures d'amélioration prises pour éliminer les causes de non-conformité ou de situations indésirables. Dans cette démarche les CAPA mises en place sont des actions préventives car elles sont mises en place en réponse à la détection de potentielles sources de contamination croisée et non suite à des cas avérés de contamination croisée. [31]

2.6. Maîtrise et suivi du risque

Le risque de contamination croisée doit être suivi dans le temps et des évaluations régulières doivent être réalisées. Tout changement impactant les flux des produits/matières, les processus de fabrication, l'habillage, les procédés de nettoyage, les équipements, les locaux et l'environnement devra être évalué selon la démarche définie. L'analyse de risque de contamination croisée devra également être déroulée pour tout nouveau projet arrivant sur le site. [31]

2.7 Analyse de la criticité :

La criticité va permettre d'apprécier la gravité des conséquences de chaque risque. L'objectif est de faire la synthèse des trois paramètres qui sont : la gravité, la fréquence d'apparition et la détectabilité. [31]

Elaboration d'une grille de cotation et tableau de calcul de la criticité (seuils) :

- **Système de cotation pour l'analyse de risque sur les contaminations croisées :**

Tableau 2.2: Grille de cotation pour l'analyse de risque contamination croisée

Note Paramètre	1	2	3	4
Gravité (G)	Pas d'effet	Pas d'impact pour le patient	Impact sur le produit n'entraînant pas la mort du patient	Allergie / mort du patient
Fréquence (F)	Danger inexistant (pas d'historique)	Danger exceptionnel (1 anomalie connue)	Danger sur 1/3 des lots (≥ 2 anomalies connues)	Danger sur presque tous les lots (problème récurrent)
Détectabilité (D)	Détecté à 100% (avant utilisation en production)	Détecté mais quelques erreurs subsistent (en cours de production)	Très difficile à détecter (à l'examen dossier ou rendement)	Non détectable (jamais ou par les autorités compétentes)

L'objectif de l'industrie de santé est la protection du patient, il faut donc avant tout assurer la sécurité du médicament. De ce fait, pour apprécier la gravité des conséquences du risque de contamination croisée chez un patient, on se place dans le pire cas possible. On va alors analyser les conséquences chez le patient si le produit en cause est le plus critique fabriqué sur le site ; c'est-à-dire que dans le pire des cas, il peut provoquer la mort du patient. [31]

Calcul de la criticité du risque

La méthode d'analyse consiste à combiner, pour chaque risque identifié, les paramètres précédents afin d'évaluer la criticité. Le calcul est simple, c'est une multiplication des trois paramètres : $G \times F \times D$. [31]

Tableau 2.3: Tableau de calcul de la criticité du risque de contamination croisée

Fréquence d'apparition	1				2				3				4				Gravité
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
1	2	3	4	4	2	4	6	8	3	6	9	12	4	8	12	16	1
2	4	6	8	8	4	8	12	16	6	12	18	24	8	16	24	32	2
3	6	9	12	12	6	12	18	24	9	18	27	36	12	24	36	48	3
4	8	12	16	16	8	16	24	32	12	24	36	48	16	32	48	64	4

Le résultat du produit $G \times F \times D$ nous donne une valeur qui correspond à la criticité du risque. L'équipe d'analyse fixe alors des seuils de criticité au-delà desquels des actions correctives devront être mises en place. [31]

Tableau 2.4 : Classification du risque de contamination en fonction des seuils de criticité

Cotation	Type de risques	Actions
≥ 36	Critique	Immédiates
≥ 16	Majeur	A planifier en priorité
≥ 8	Mineur	A planifier non prioritaires
< 8	Non significatif	Facultatives

Classification des risques dans un tableau AMDEC :

Les causes probables identifiées dans le diagramme d'Ishikawa sont rassemblées et organisées dans un tableau d'AMDEC suivant. On associe pour chacun des risques un niveau d'occurrence, de gravité et de détectabilité selon la grille de cotation élaborée. [31]

On a pris comme exemple le conditionnement primaire :

Tableau 2.5 : Tableau AMDEC pour le risque de contamination croisée en conditionnement primaire

Etape du processus	Mode de défaillance	Cause	Effet	Fréquence	Gravité	DéTECTABILITÉ	Criticité	Type de risque
Vérification du VDL et nettoyage	Atelier / équipement contaminé par produit précédent	Pas de vérification du VDL par une tierce personne	Contamination croisée : intolérance du produit par le patient et	4	4	3	48	critique
Mise en œuvre des matières	Confusion ou erreur de lot / produit (semi-fini ou AC) ⇔ Utilisation de la mauvaise référence	Contamination croisée antérieure (fournisseur, magasin, fabrication)		2	4	2	16	majeur
		Absence de contrôle informatique (scan avec douchette) avant démarrage		2	4	3	24	majeur
		Absence de double contrôle (visuel + informatique)		3	4	3	36	critique
		Erreur d'identification des matières dans sas primaire		2	4	3	24	majeur
		Absence d'identification des matières dans sas		2	3	1	6	Non significatif
		Mauvaise organisation des composants dans sas		3	4	2	24	majeur
		Conditionnement		Mauvais rendement	Réconciliation non maîtrisée	3	4	1
Présence composant étranger sur ligne	Flux non respectés			2	4	2	8	mineur
	Opérations de maintenance			2	4	2	8	mineur
Contamination croisée documentaire	Flux non respectés			2	2	1	4	Non significatif
Vide de ligne	Atelier / équipement contaminé par produit précédent	Vide de ligne non maîtrisé		4	4	3	48	critique
Nettoyage	Atelier / équipement contaminé par résidus du produit précédent	Nettoyage non maîtrisé		4	4	3	48	critique

Par cette étude AMDEC, nous pouvons alors classer les risques identifiés en fonction de leur criticité, et définir des axes de travail prioritaires. Ainsi, les valeurs de criticité suggèrent de s'attarder sur quatre risques critiques en priorité :

- Le double contrôle lors de la mise en œuvre des composants sur ligne,
- Le vide de ligne,
- Le nettoyage,
- La vérification du vide de ligne et du nettoyage avant conditionnement. [31]

2.8 Actions correctives mises en œuvre :

Suite à la mise en évidence de risques « critiques » de contamination croisée, des mesures correctives ont été définies afin de réduire ces risques à un niveau acceptable. Il faut remarquer quel que soit le risque, la gravité est une composante intrinsèque de la cause potentielle, il n'est alors pas possible d'agir sur ce paramètre pour le réduire, à moins de supprimer toute cause de danger. Au contraire, la diminution de la fréquence d'apparition du risque ou l'augmentation de sa détectabilité peuvent résulter des actions correctives mises en place. En vue de l'analyse de risque AMDEC précédente (Tableau 2.5), des mesures sont prises pour réduire en priorité les risques dits critiques. Ces actions correctives vont donc s'appliquer en début et en fin de conditionnement, dans le but de verrouiller le processus. La faisabilité de ces actions a été abordée avec l'ensemble du personnel de conditionnement. Le projet de révision de la procédure de vide de ligne et nettoyage est le fruit d'un long travail d'équipe, l'objectif est qu'elle corresponde au plus près avec les pratiques du terrain pour une mise en application appréciée et rapide. [31]

Chapitre 03

Généralité sur le Système expert

3. Système à base de connaissance :

3.1 Généralités :

Un système à base de connaissances est un programme informatique qui raisonne et utilise des connaissances issues de l'expertise ou/et de la pratique relatives à un domaine donné pour résoudre des problèmes complexes se posant dans ce domaine. Pour concevoir un tel système, il faut mettre au point des formalismes de représentation des connaissances et de raisonnement qui permettent de prendre en compte les niveaux syntaxique et sémantique des connaissances du domaine considéré. [32]

3.2 Domaines d'application des systèmes à base de connaissances :

Les thèmes abordés par l'IA sont multiples. Ils concernent aussi bien le logiciel que le matériel. Un projet complet (par exemple le projet japonais dit de 5e génération) mêle souvent plusieurs types de préoccupations (programmation, interfaçage, architecture des ordinateurs, conception des circuits, etc.). Voici les catégories principales :

➤ **Traitement du langage naturel :**

La traduction automatique demande plus que la fabrication de dictionnaires et l'utilisation de règles de syntaxe. Traduire un texte nécessite une compréhension du texte ou, pour le moins, une certaine représentation qui fait intervenir le contexte, une connaissance experte de la matière et un certain sens commun. [32]

➤ **Recherche dans des bases de données :**

Il s'agit de dépasser la recherche par mots clés pour effectuer des recherches à partir de demandes effectuées en langage naturel. L'ordinateur assiste l'utilisateur dans sa démarche

➤ **Assistance :**

C'est l'application commerciale principale des systèmes à base de connaissances. Il s'agit du domaine des systèmes experts qui sont caractérisés à la fois par une fonction (assistance qui peut remplacer celle d'un expert) et par un certain type de systèmes informatiques. Le fonctionnement d'un système expert est prototype des systèmes à base de connaissances.

➤ **Planning :**

Ce sujet est également important dans le développement de l'IA. Un but est proposé, et l'ordinateur doit trouver l'ensemble des étapes qui permettent de l'atteindre.

➤ **Programmation automatique :**

Il s'agit de la réalisation de programmes à partir de la description des fonctions à remplir. Actuellement plusieurs systèmes d'assistance à la programmation existent.

➤ **Résolution de problèmes :**

Il s'agit principalement de problèmes à base de combinatoire. « Le travail consiste à modérer au maximum l'explosion combinatoire ». ALICE est un système essentiel de résolution de problèmes. Une certaine heuristique est introduite pour tenter de réduire la combinatoire.

Actuellement une perspective des plus prometteuses est la résolution de problèmes assistée par ordinateur. [32]

3.3. Généralités sur les systèmes experts :

3.3.1 Définition d'un système expert :

Un système expert, est un logiciel, qui contient une base de connaissance sur un sujet particulier, et qu'il est capable de fournir sur ce sujet un conseil égal en qualité à celui que pourrait donner un expert humain reconnu.

C'est un programme conçu pour simuler le comportement d'un humain qui est un spécialiste ou un expert dans un domaine très restreint. (P Denning 1986).

Les systèmes experts sont des programmes résolvant des problèmes qui sont habituellement résolus par des experts humains. Pour cela, ils requièrent un accès à une base de connaissances conséquente qui doit être construite de façon efficiente. Ils doivent être à même de fournir divers modes de raisonnement et de justifier les conclusions auxquelles ils aboutissent. [33]

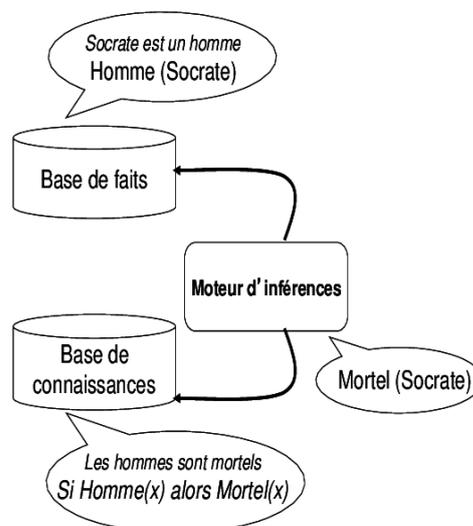


Figure 3.1 : Les modules d'un système expert

3.3.2 Historique des systèmes experts :

Le premier système expert fut Dendral en 1965, créé par les informaticiens Edward Feigenbaum, Bruce Buchanan, le médecin Joshua Lederberg et le chimiste Carl Djerassi. Il fut par la suite modifié pour en extraire le moteur de système expert nommé Meta-Dendral. Le plus connu, peut-être, fut Mycin en 1972-73, système expert de diagnostic de maladies du sang et de prescription de médicaments, avec un vrai moteur et une vraie base de règles. En pratique, le développement de ce genre d'application est très lourd car, lorsque l'on dépasse la centaine de règles, il devient difficile de comprendre comment le système expert « raisonne », et donc d'en assurer la mise au point finale puis la maintenance.

Le projet Sachem, opérationnel dans les années 1990, est l'un des derniers projets « système expert » à avoir vu le jour. Le projet a coûté entre 1991 et 1998 environ 30 millions d'euros, et le système économise environ 1,7 euros par tonne de métal. [34]

3.3.3 Architecture d'un système expert :

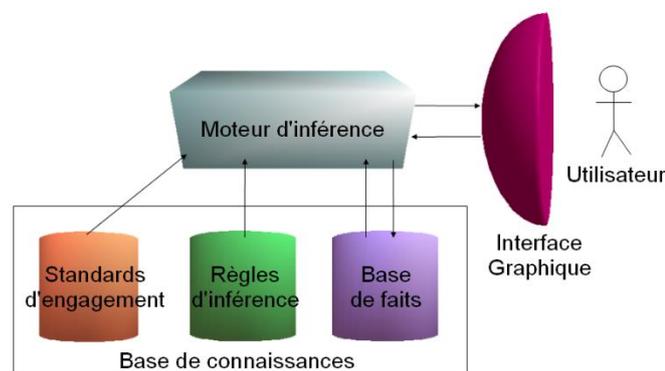


Figure 3.2 : Architecture d'un système expert

Les décisions complexes nécessitent une combinaison compliquée de connaissances factuelles et heuristiques. Pour qu'un ordinateur peut extraire et utilise des connaissances heuristiques, ces connaissances doivent être organisées d'une manière accessible et séparée entre les données, les connaissances et les structures de contrôles. [35]

Pour ces raisons, les systèmes experts sont organisés en trois niveaux distincts

a. Interface Graphique :

Elle permet aux utilisateurs de consulter le système pour résoudre un problème donné du domaine d'expertise.

b. Base de connaissances :

Contient les règles de résolution de problème, les procédures et les méthodes de recherche sur la solution (métarègles), et des données intrinsèques concernant le domaine d'expertise en question. Alors la base de connaissances fait le rôle d'une mémoire d'un expert de domaine. Bien sur ces connaissances ne sont pas introduites dans la mémoire de l'ordinateur à l'état brut, il est nécessaire de choisir un formalisme susceptible d'être transposé dans un système informatique, c'est un langage de représentation des connaissances. [36]

La base de connaissance est le noyau de système expert et elle défère de la base de données classique. Dans les bases de données, on trouve des relations statiques entre les éléments de la base. La base de connaissance est créée par un cogniticien (ingénieur de connaissances). Ce dernier traduit les connaissances de l'expert humain en règles et stratégies.

Contient les deux bases suivantes :

- ✓ **Base de faits** : code la connaissance sur l'étude en cours Son état évolue en cours d'expertise (mémoire de travail)
- ✓ **Base de règles** : code la connaissance sur le domaine. Fixe pour plusieurs expertises. Règle : SI condition ALORS action. [37]

c. Moteur d'inférence : c'est un mécanisme générique de control, il applique les règles de la base de connaissance sur les données des tâches spécifiques pour arriver à des solutions ou des conclusions. Le moteur d'inférence est un mécanisme de contrôle qui organise les données de problème et cherche dans la base de connaissance les règles applicables pour ces données. A cause de l'augmentation de la popularité des systèmes experts, plusieurs moteurs d'inférences commerciaux sont apparus.

3.4. Domaines d'application des systèmes experts :

Les domaines d'applications des SE sont principalement les suivants :

- ✓ Analyse de situation : expertise bancaire, financière, juridique, économique...
- ✓ - Diagnostic : détection, diagnostic des pannes, diagnostic médical, pré diagnostic, maintenance...
- ✓ - Aide à la décision : identification, agrément de matériel ou de configuration de systèmes divers, classification...
- ✓ - Procédures : aide à la mise en place et au suivi de procédures industrielles, administratives, comptables, organisationnelles, méthodologiques, etc....
- ✓ - Contrôle de Processus : contrôle "intelligent" de processus industriels.
- ✓ - Formation : Enseignement Assisté par Ordinateur

En somme, un système expert peut être conçu dans tout domaine où une expertise humaine est prouvée. [38]

3.5. Quelques systèmes experts :

Les systèmes experts ont fait leur apparition dans certains domaines, particulièrement en médecine et ce dans plusieurs spécialités. Dans ce qui suit, quelques exemples des systèmes experts existants dans le domaine médical.

- ✓ MYCIN : maladies infectieuses identification des microorganismes responsables des infections, conseil sur le choix d'un antibiotique.
- ✓ INTERNIST-I : médecine interne diagnostic des problèmes complexes en médecine interne
- ✓ PROTIS : Diabétologie aide les médecins généralistes dans le traitement du diabète.
- ✓ SAM : hypertensions artérielles diagnostic des hypertensions artérielles.
- ✓ SPHINX : Endocrinologie aide au traitement du diabète NID, aide au diagnostic des ictères, proposition d'un modèle de simulation d'une consultation médicale.
- ✓ SES : septicémies (infections généralisées) diagnostic et traitement des septicémies.
- ✓ MENINGE : étude des méningites en pédiatrie étiologie et diagnostic des méningites bactériennes et virales.
- ✓ MEDICOTOXCONSILIUM : toxicologie exogène diagnostic et traitement des intoxications exogènes.
- ✓ PATHFINDER : chirurgie des ganglions lymphatiques diagnostic des maladies des ganglions lymphatiques.
- ✓ MYOSIS : Physiologie diagnostic électromyographie
- ✓ SETH : intoxications médicamenteuses diagnostic et traitement des intoxications médicamenteuses.
- ✓ AES : Bactériologie proposition d'un traitement antibiotique. [39]

3.6. Application des systèmes experts dans l'industrie pharmaceutique : Il existe plusieurs systèmes experts qui ont été développés pour fournir une assistance dans le processus de formulation des produits pharmaceutiques.

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

✓ Zeneca system

Zeneca system est un système expert développé par le laboratoire ASTRAZENECA (UK), pour fournir une assistance dans la conception des formulations des comprimés. Le système permet de sélectionner les ingrédients appropriés et leurs proportions ainsi que le poids du comprimé selon les propriétés physico-chimique et mécanique du PA. Il permet aussi d'optimiser la formulation après avoir testé les comprimés fabriqués, ainsi il peut suggérer des changements dans la formulation initiale dans les proportions des excipients si y'avait des problèmes présents dans la formulation initiale. [40]

✓ Le système expert SEDEM

Le système SEDEM est utilisé dans les études de préformulation, il a la capacité de prédire si le médicament est adapté à la compression, ce système fournit le profil physique du PA et des excipients destinés à utiliser dans la formulation du médicament et suggère leur aptitude à la compression directe. En outre, il peut suggérer les améliorations à apporter aux paramètres afin d'accroître la compressibilité des substances de la substance dans la formulation du médicament et il peut également suggérer quantitativement le nombre d'excipients appropriés afin de fournir une meilleure compressibilité du médicament. [40]

Chapitre 04

Implémentation du système expert

4. Conception du système :

4.1. Kappa-Pc générateur de système expert :

Notre système expert CCE a été développé avec le générateur de système expert

KAPPA-PC version.

4.1.1. Présentation de KAPPA-PC :

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

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

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

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

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

Les objets peuvent être des classes ou des sous classes. Ils peuvent représenter des choses concrètes comme des déviations, des changes contrôle, des anomalie...

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

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

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

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

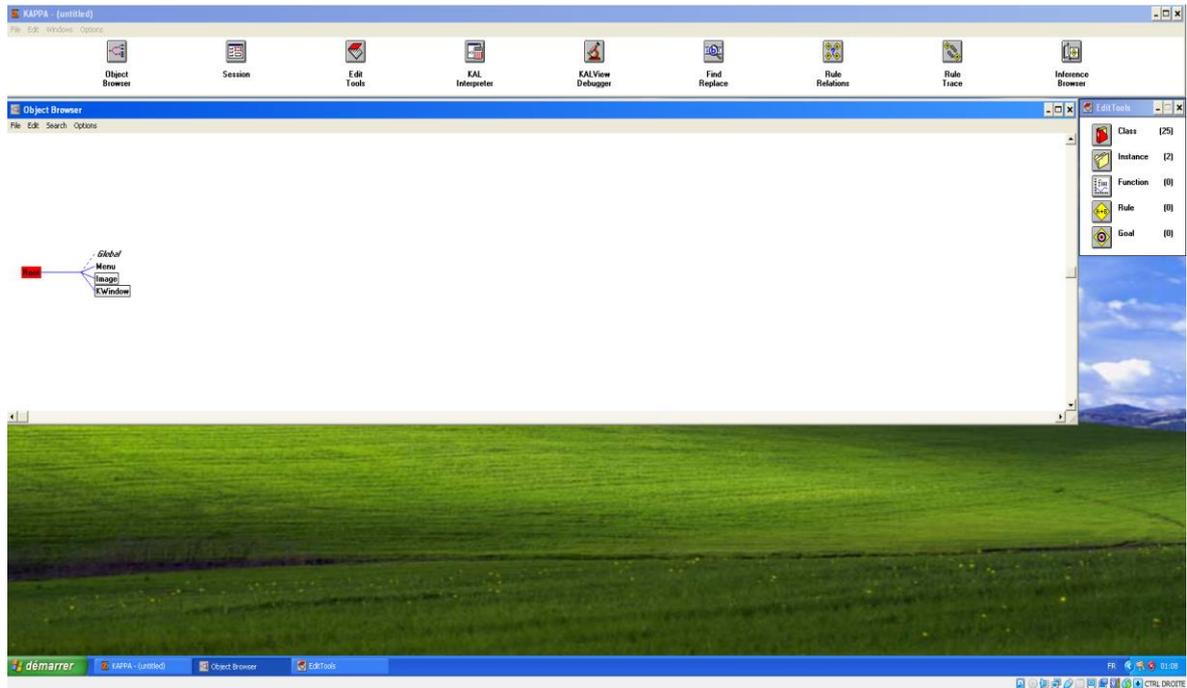


Figure 4.1 : Ecran du KAPPA-PC

Construire le système CCE (**Cross Contamination Expert**) avec Kappa-Pc nécessite préalablement de définir un schéma de représentation de la connaissance en objet et classe d'objet ainsi que de définir les connaissances opératoires à représenter sous forme de règles et/ou de méthodes. Ensuite on devra rentrer dans Kappa-Pc les structures et procédures suivant le formalisme adéquat. Enfin on définira les interfaces nécessaires (menus, fenêtres etc ...).

Pour notre système expert CCE la représentation de la connaissance est la partie la plus importante du système. Dans le processus de développement du système expert l'implémentation est liée étroitement au mode de représentation de la connaissance. Ainsi la maîtrise de la représentation facilite l'implémentation et donne au système une capacité au développement, au changement et à l'extension.

➤ **Les classes et objets dans Kappa-Pc :**

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

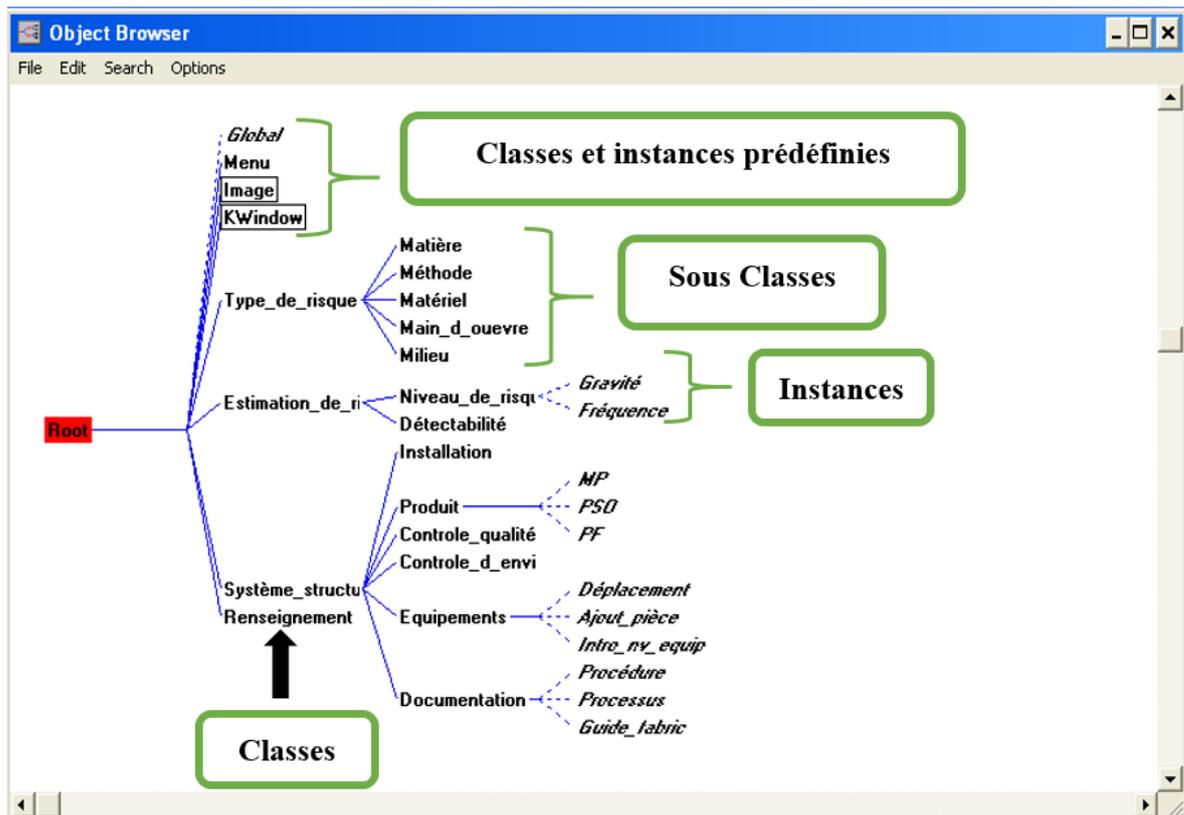


Figure 4.2 : Graphe d'héritage des classes et objets du système expert développé

Dans la figure 4.2 toute instance d'objet est schématisée automatiquement par une ligne d'attache en pointillée. Les lignes continues symbolisent une classe ou sous classe.

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

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

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

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

La représentation de la connaissance dans Cross Contamination EXPERT :

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

On a choisi le Shell Kappa-Pc à cause de la possibilité d'utiliser les règles et les classes d'objet, l'objectif de notre travail est à présent de regrouper dans des objets et classes d'objets tout ce qui est en relation avec la tâche du diagnostic de la contamination croisée. Les objets

et leurs attributs seront définis de telle sorte qu'ils donnent au système le caractère d'extensibilité et de modifiabilité.

Les classes mères que nous avons définies pour notre système sont les suivantes :

- Estimation de risques
- Type de risques
- Système structural
- Renseignement

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

Représentation des connaissances opératoires de l'expert par des règles de production :

Les règles de production : principes généraux.

La règle est une entité importante dans le raisonnement du système. Elle permet de décrire au sein de la base de connaissance toutes les connaissances opératoires susceptibles d'évoluer et donc de changer au cours du temps. Ce sont généralement des connaissances dites heuristiques.

Par contre, les connaissances statiques (qui ne changent pas) d'un ou plusieurs experts peuvent être modélisées sous forme d'objet, classe d'objets, voire de méthodes de fonctions ou de procédures en langage KAL.

Les règles permettent d'exploiter les connaissances et de les rendre dynamiques au même titre que les fonctions.

La Règle :

La figure 4.3 décrit une règle de production écrite dans KAPPA-PC.

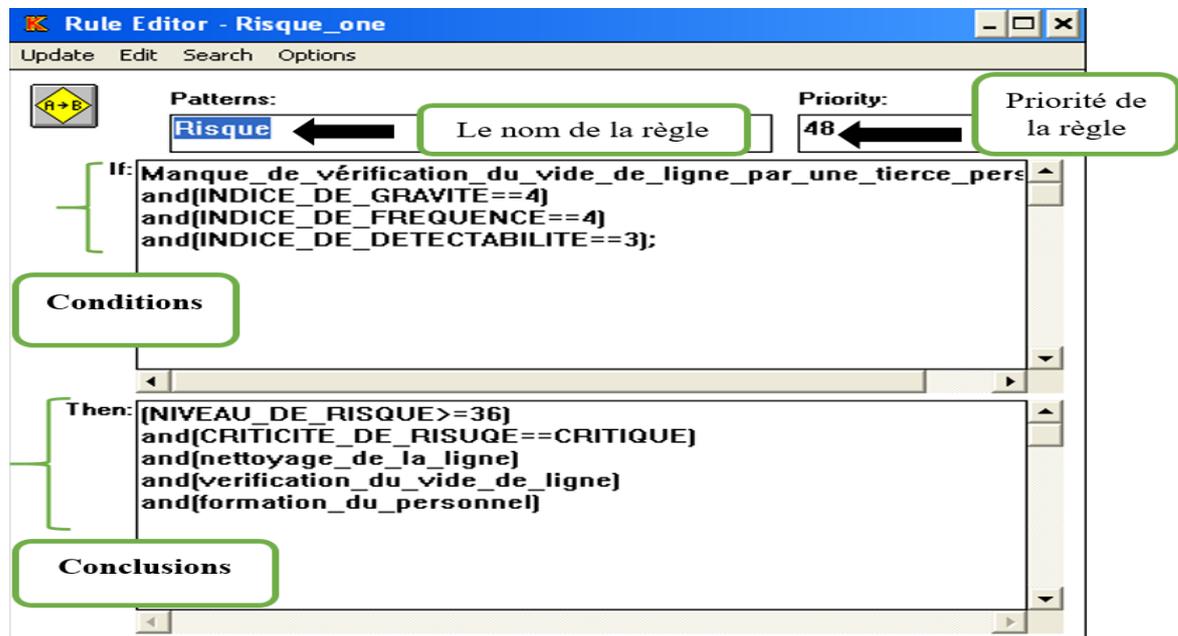


Figure 4.3 : Règle Contamination Croisée écrite sous KAPPA-PC

Priorité de règle :

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

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

Elle facilite la modélisation du savoir-faire notamment les connaissances opératoires. La valeur de la priorité est un nombre compris entre -32 et +32.

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

4.2. Implémentation du système :

4.2.1 Architecture interne du système

Les règles, les fonctions et les méthodes sont invisibles pour l'utilisateur. On les classe dans l'architecture interne du système expert. Le concepteur peut accéder facilement à l'architecture interne du système expert et modifier les règles, fonctions et méthodes selon les besoins de l'utilisateur. Tandis que ce dernier ne peut qu'exploiter le système et donner son avis sur les résultats que donne le système. Pour notre système, l'architecture interne peut être classée en deux parties.

1. l'architecture interne du moteur d'inférence de KAPPA PC.
2. l'architecture interne de notre système expert Cross Contamination Expert.

L'architecture interne de notre système expert Cross Contamination Expert peut être décrite par 3 volets (figure 4.4)

- 1) Représentation de la connaissance par objets et classe d'objets.
- 2) Diagnostic et vérification (règles et fonctions)
- 3) Conseils et solutions (règles et fonctions)

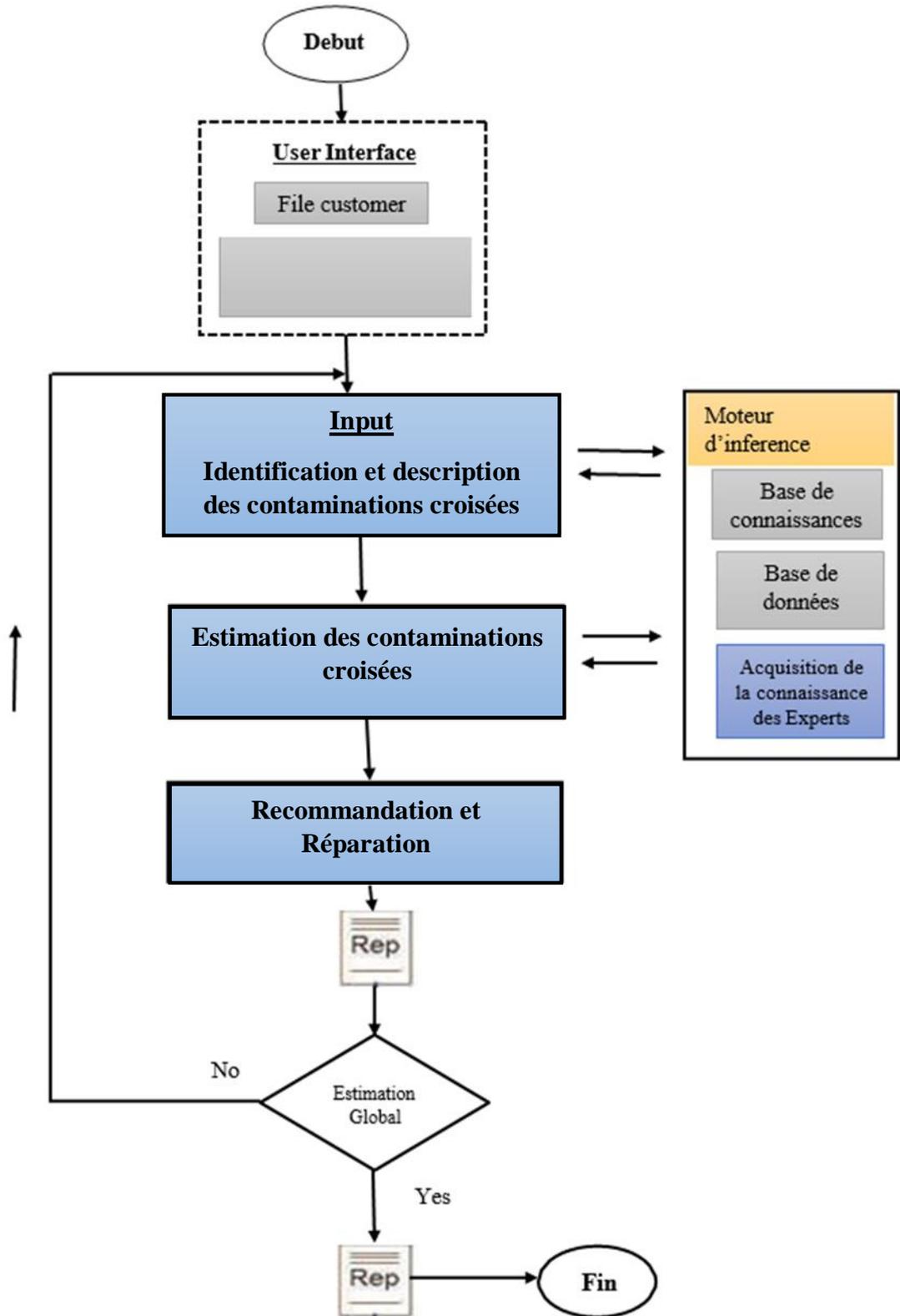


Figure 4.4 : Organigramme général de notre système expert CCE

4.2.2 L'utilisation des méthodes :

Le système est considéré comme vide au début comme il est indiqué dans la figure 4.5 ce dernier contient que l'ensemble des classes principales que représente le noyau de notre système CCE. L'intervention de l'utilisateur déclencher des méthodes créant des instances d'objets, ceci permet d'initialiser la base de faits.

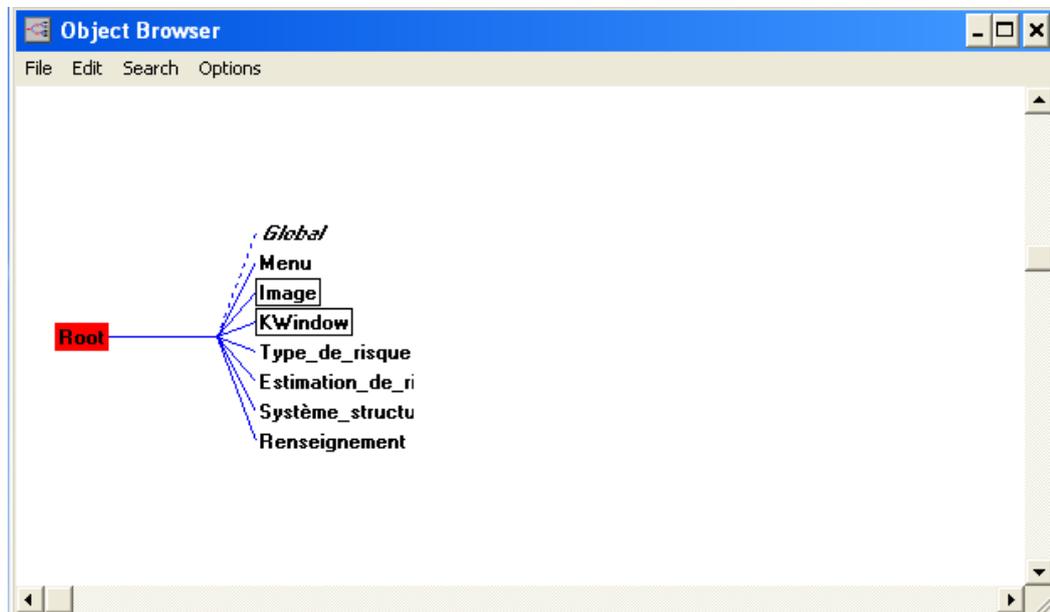


Figure 4.5 : Arbre des classes mères avant instantiation.

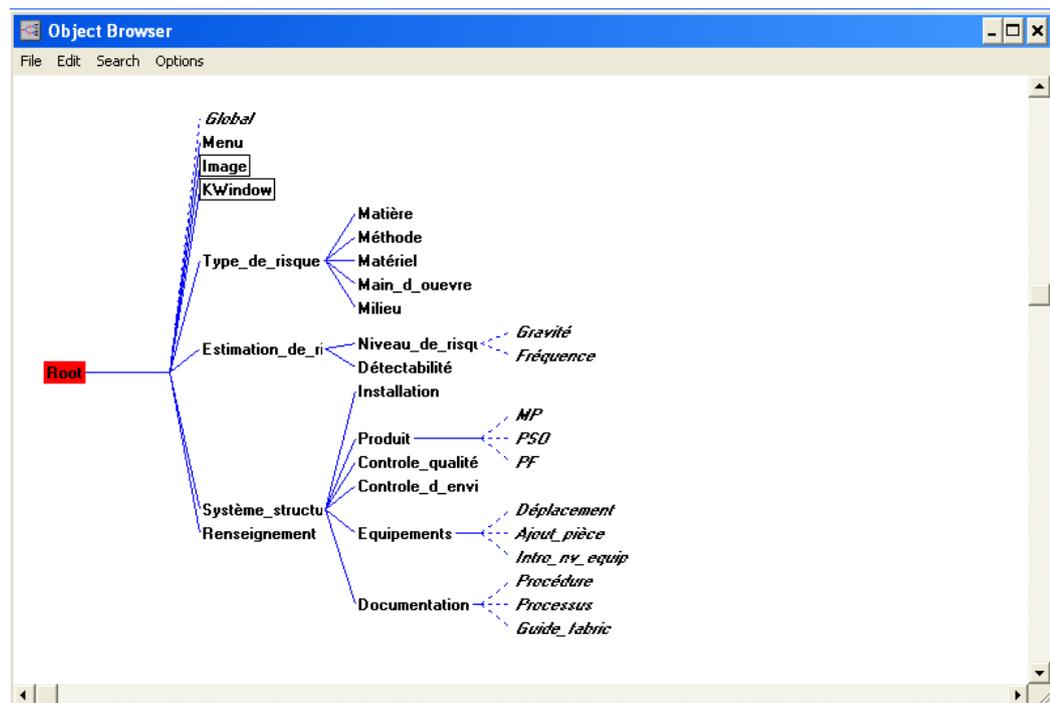


Figure 4.6 : La création des instances et des sous classes dans le Cross Contamination Expert

4.2.3 Utilisation des fonctions :

Pour Kappa-Pc une fonction est un programme informatique écrit dans le langage spécifique KAL.

Elles sont utilisées dans les cas suivants :

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

On peut dire que tout le système est l'ensemble de fonctions prédéfinies et de fonctions écrites en programmation fonctionnelle KAL.

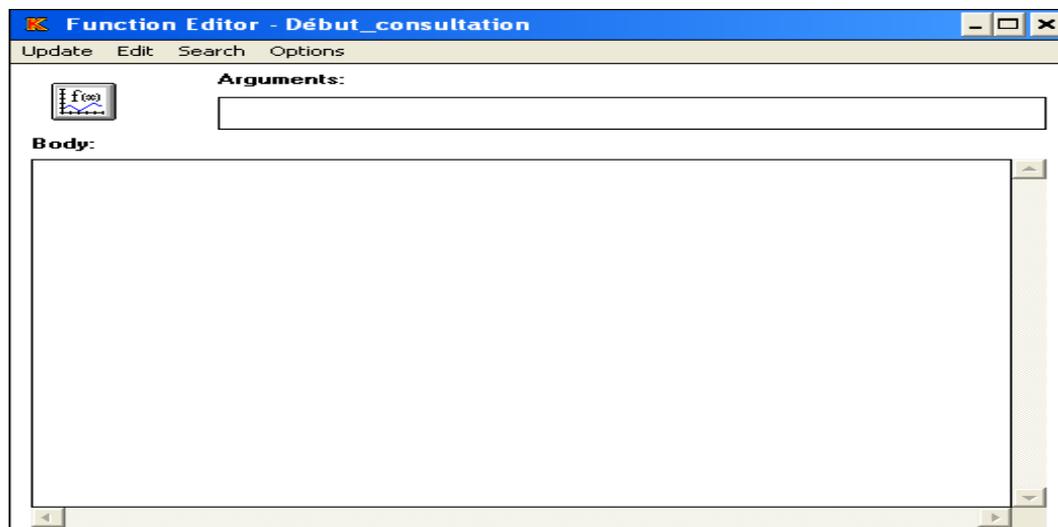


Figure 4.7 : Interface de la fonction.

Fonctionnement de notre système CCE :

Notre système Cross Contamination Expert « CCE » se compose de 7 menus principaux chaque menu correspond à une tâche spécifique.

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

Dans ce menu on trouve un bouton de « **Se connecter** » qui nous permet de commencer l'opération de l'évaluation de la criticité de la contamination croisée, « créer un nouveau compte » dans le cas d'un nouvel usager et le bouton « **Aide** ». (Figure 4.8)



Figure 4.8 : Interface d'accueil de notre SE (*Cross Contamination Expert*)

Lorsqu'on clique sur le bouton « **Se connecter** », le menu « **Fiche d'Identification de la contamination croisée** » apparaît (Figure 4.9), c'est dans ce menu où l'utilisateur commence à introduire les informations principales de la contamination croisée (Date de détection, Heure de détection, Nom d'opérateur, Département Concerné, l'élément impacté...)

Dans ce menu pour quelques données spécifiques, des méthodes peuvent se déclencher. Exemple : si Département concerné = Production alors il y a une méthode nommée **Département concerné** qui se déclenche.

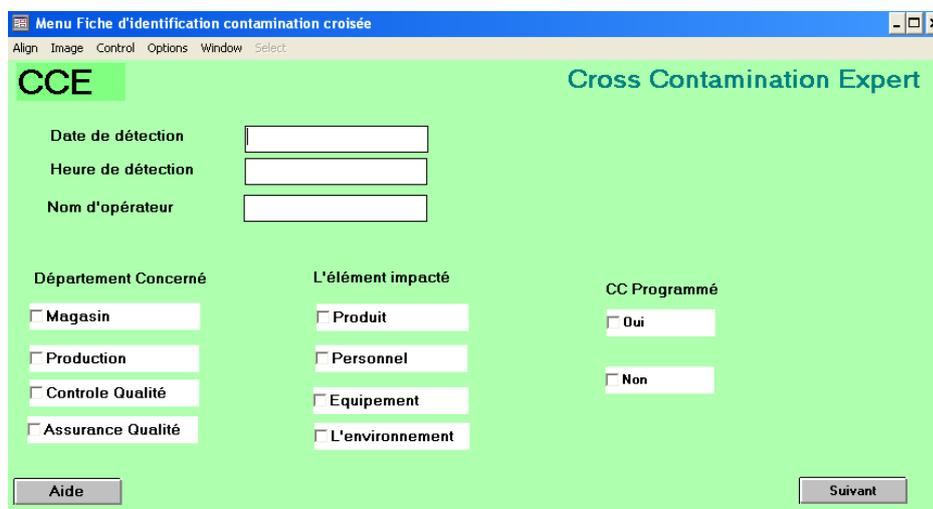


Figure 4.9 : Interface du menu « Fiche d'identification de la contamination croisée »

Après avoir défini globalement la contamination croisée on clique sur le bouton : "**Suivant**". Le troisième menu "**Fiche de déclaration**" apparaît, mais cette fois il faut introduire tous les éléments de la contamination croisée comme l'unité concernée, la quantité impactée et la quantité totale. (Figure 4.10)

Figure 4.10 : interface du menu « Fiche de déclaration »

Ensuite, on clique sur le bouton "**Suivant**". Le menu "**Description Contamination Croisée**" apparaît, il faut sélectionner le type de la contamination croisée et le service concerné. (Figure 4.11)

Figure 4.11 : Description Contamination Croisée

En cliquant sur le bouton "OK", Le menu "Niveau de la criticité" apparaît comme suit :

(Figure 4.12)

The screenshot shows a software interface titled "Interface du menu" for "Cross Contamination Expert". The interface is divided into three columns of radio button options for selecting levels of gravity, frequency, and detectability. The "Majeur" option under "Niveau de Gravité" is currently selected. Navigation buttons "Précédent", "Aide", and "Estimation" are located at the bottom of the interface.

Niveau de Gravité	Niveau de fréquence	Niveau de détectabilité
<input type="checkbox"/> Non significatif	<input type="checkbox"/> Rare	<input type="checkbox"/> Faible
<input type="checkbox"/> Mineur	<input type="checkbox"/> Occasionnel	<input type="checkbox"/> Modéré
<input checked="" type="checkbox"/> Majeur	<input type="checkbox"/> Fréquent	<input type="checkbox"/> Moyen
<input type="checkbox"/> Critique	<input type="checkbox"/> Très fréquent	<input type="checkbox"/> Elevé

Buttons: Précédent, Aide, Estimation

Figure 4.12 : interface du menu « Niveau de la criticité »

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

On clique sur le bouton **Estimation**, il apparaît un menu sous le nom « Estimation Criticité » figure 4.13

Ce menu permet de :

- 1) Calculer l'indice de Gravite.
- 2) Calculer l'indice de Fréquence.
- 3) Calculer l'indice de détectabilité.
- 4) Calculer l'indice total de la contamination croisée
- 5) Donner la Criticité de la contamination croisée.
- 6) Identifier les actions correctives et actions préventives.

Figure 4.13 : interface du menu « Estimation Criticité »

Une fois ces données introduites, le système affiche directement les résultats de son diagnostic et propose des solutions techniques générales et finalement on clique sur le bouton "RAPPORT" qui conclut toute cette analyse. (Figure 4.14)

N°	Type de CC	Indice de CC	Criticité de CC	Solution

Figure 4.14 : Interface du menu « Rapport d'estimation du niveau de contamination croisée »

4.3 Exemple applicable :

Contamination croisée N° 01 :

Equipement contaminé par un produit précédent

Afin d'évaluer la criticité de cette contamination croisée par notre système CCE, on doit passer par les étapes suivantes :

Introduire toutes les informations nécessaires pour identifier la contamination croisée

Fiche de déclaration

Align Image Control Options Window Select

CCE

Choisir la forme galénique concernée

Unité

Forme_sèche

Forme_liquide

Aide

Cross Contamination Expert

Remplir les cases

N° de Lot

Quantité impacté

Quantité totale

3

Suivant

Précédent

Menu Description Contamination Croisée

Align Image Control Options Window Select

CCE

Cross Contamination Expert

Type de CC

Méthode

Milieu

Main_d_oeuvre

Matériel

Matière

Service Concerné

Pesée

Granulation

Mélange

Compression

Pelliculage

Conditionnement_1

Contionnement_2

Choisir par la suite le type de cette contamination croisée et le service concerné

4

OK

Aide **Précédent**

Interface du menu

Align Image Control Options Window Select

CCE

Cross Contamination Expert

Niveau de Gravité

Non significatif

Mineur

Majeur

Critique

Niveau de fréquence

Rare

Occasionnel

Fréquent

Très fréquent

Niveau de détectabilité

Faible

Modéré

Moyen

Elevé

Précédent

Aide

5 Estimation

Grace à la base de donnée de notre système, il va calculer l'indice de gravité, fréquence, détectabilité

Estimation de contamination

Indice de Gravité: 4

Indice de Fréquence: 4

Indice de Détectabilité: 3

Indice Total de la CC: 48

La criticité de la CC: Critique

CAPA

la_vérification_du_nettoyage_après_chaque_compagne
Utiliser_un_nettoyage_automatique_des_systèmes_en_place

A travers une règle donnée, CCE va calculer l'indice total et donner la criticité de cette contamination croisée plus les actions correctives et les actions préventives

6 Réinitialisation

Rapport

Quitter Précédent

RAPPORT D4ESTIMATION DE NIVEAU DE CONTAMINATION CROISEE

Align Image Control Options Window Select

CCE Cross Contamination Expert

RAPPORT D'ESTIMATION DE NIVEAU DE CC

Nom d'opérateur ***** L'heure de détection ****

Date détection *****

Quantité impactée **** Quantité totale *****

Département Production Service Conditionnement 1

Unité Forme Sèche L'élément impacté Equipement

Estimation

N°	Type de CC	Indice de CC	Criticité de CC	Solution
1	Main d'oeuvre	48	Critique	CAPA <input type="radio"/> Arrêter_le_conditionnement <input type="radio"/> Vider_la_ligne_de_conditionnement <input type="radio"/> Faire_le_nettoyage_adéquat <input type="radio"/> Revalidation_du_nettoyage <input type="radio"/> Utiliser_deséquipements_dédiés

Rapport d'évaluation de la contamination croisée clôturé et archivé sur CCE

Quitter Précédent Enregistrer



Conclusion :

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

L'objectif de ce travail, était de développer un système expert pour évaluer et maîtriser les risques liés à la contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique, et ça dans le but de mettre en place un outil d'aide qui facilite l'évaluation

Le système Cross Contamination Expert (CCE) a été développé à l'aide d'un système expert vide (Shell) kappa pc 2.0, ce dernier admet une représentation de la connaissance en objet et classe d'objet avec règles de production.

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

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

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

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

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

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- [1] : Thèse de Doctorat - Maîtrise du risque de contamination croisée sur un site pharmaceutique multiproduits injectables (novembre 2016) - LADET Marine
- [2] : PIONCHON. P, l'intelligence artificielle et le bridge (1984)
- [3] : AGENCE FRANCAISE DE NORMALISATION, Gérer et assurer la qualité, Tome 2 : Management et assurance qualité, 4e éd., coll. « Recueil de normes AFNOR », Paris, AFNOR, 1992, 376p.
- [4] : LANET J., La Qualité Pharmaceutique, Coll. Le médicament : Ethique et réalité industrielle, Ed. De Santé, Ouvrage, Paris, 1993.
- [5] : A. V. Feigenbaum, Total Quality Control, Revised (Fortieth Anniversary Edition), Volume 1. Princeton, N.J. : McGraw-Hill, 1991.
- [6] : Juran Institute, « The Juran Trilogy Model the Universal Sequences of Quality Planning, Quality Control, and Quality Improvement ».
- [7] : ISO 9000 :2000 : Systèmes de management de la qualité : principes essentiels et vocabulaire, chapitre 0.2, 2000.
- [8] : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, Bonnes Pratiques de Fabrication, 2013 disponible au : URL :
file:///C:/Documents%20and%20Settings/Mme%20Sakina/Mes%20documents/Downloads/BPF_v2013_09_2013__.pdf
- [9] : Les normes ISO, disponible au : URL : <http://www.iso.org/iso/fr/qmp>
- [10] : Le secrétariat de l'ISO, « Choisir et appliquer, les normes de la famille ISO 9000 », 2009, p 1,3
- [11] : Rabaud ML. Application de l'ICH Q9 « Quality Risk Management » au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique : conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés. 2008;135.
- [12] : ICH Official web site : ICH [Internet]. Disponible sur: <https://www.ich.org/>
- [13] : Do B. Réglementation pharmaceutique relative à l'évaluation des spécialités pharmaceutiques : les principaux référentiels appliqués. Enseignement du Master 2 Management de la Qualité (faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry). 2018.
- [14] : ICH guideline Q9 on quality risk management [Internet]. Disponible sur : <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>

- [15] : ANSM. Guides des bonnes pratiques de fabrication [Internet]. 2019. Disponible sur:
<https://www.ansm.sante.fr/>
- [16] : Définition du risque dans le Dictionnaire Larousse, disponible au : URL :
<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/risque/69557?q=risque#68805>
- [17] : Définition du risque dans le Dictionnaire Le petit Robert, éditions 2012.
- [18]: European Medicines Agency Inspections, Quality Risk Management (ICH Q9),
EMA/INS/GMP/79766/2011, 31 Janvier 2011.
- [19] : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé ANAES, Principes
Méthodologiques pour la gestion des risques en établissement de santé, Janvier
2003, 110 p.
- [20] : FLAUS J-M, Analyse des risques des systèmes de production industriels et de
services, éditions Lavoisier, 2013
- [21] : Lacombe M. Le management des risques dans un projet. 2015.
- [22] : Sottiez J-P, Philippon F. De l'analyse des risques au management des risques.
Enseignement du Master 2 Management de la Qualité (faculté de Pharmacie de
ChâtenayMalabry).
2018.
- [23] : Daubé M. D'ICH Q8 à Q10 : la maîtrise des changements dans un système de
gestion de
la qualité. Th D Pharm, Bordeaux, 2014.
- [24] : IFIS. Formation « Le management du risque dans un établissement exploitant ». 2017.
- [25]: Seetharam Kandarpa ASQ CMQ/OE, CPGP, CQA. ICH Q9 Quality Risk
Management
[Internet]. Disponible sur : <https://fr.slideshare.net/ramu9682/ich-q9-quality-riskmanagement-52976101>
- [26] : Site d'informations sur la méthode HACCP [Internet]. Disponible sur :
<http://www.haccpguide.fr/>
- [27] : Analyse des risques [Internet]. Disponible sur :
https://www.utc.fr/~farges/gbm_et_qualite/outils/analyse_risques.htm
- [28] : Sellami M. La gestion des risques [Internet]. Disponible sur :
<https://www.slideshare.net/SellamiMaria/la-gestion-des-risques-81530770>

- [29] : Riffart A. Le management de la qualité dans l'industrie pharmaceutique, cas appliqué à l'annexe 16 des BPF. Th D Pharm, Lille. 2018.
- [30] : Rabaud L. Application de l'ICH Q9 « Quality Risk Management » au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique : conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés. Th D Pharm, Nantes. 2008.
- [31] : Thèse de Doctorat. Camille Tréhel. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2015.
- [32] : Mémoire Magister - Interrogation d'une Base de Données à partir d'une Base de connaissances dans un Environnement de Développement de connaissances - (septembre 2011) - Mr. BELAZOUG MOUHOUB
- [33] : S. Graine, "Les systèmes experts", Editions l'Abeille, 2002.
- [34] : E. KIANGALA, « Réalisation d'un système expert pour le diagnostic et la thérapeutique de la maladie de la lèpre », Insitut Superieur de Techniques Appliquées (ISTA) Kinshasa - Ingénieur en Génie Electrique orienté Informatique Appliquée 2011.
- [35] : B. Badiru et Y. Cheung. Fuzzy engineering expert systems with neural network applications. New York : JOHN WILEY & SONS, INC, 2002
- [36] : Djoudi Mahieddine. Cours de systèmes experts. s.l. Université de Poitiers Département d'Informatique. Support du cours.
- [37] : Mémoire de Master- Conception et implémentation d'un système expert d'aide au diagnostic au sein du service chirurgie pédiatrique- 2021- Chiheub Oumaima - Khellaf Marwa
- [38] : mémoire de Master Académique- Conception et réalisation d'un système expert pour l'évaluation des dommages post- (septembre 2017) - BELKACEMI Omar DJOUZI Khair-Eddine
- [39] : Yahla Mohammed Reda, Messaoud Mohammed, Conception et réalisation d'une application pour la gestion des systèmes d'aide à la décision médicale, pour l'obtention de diplôme de Master, Université Abou Bakr Belkaid-Tlemcen, 2015/2016.
- [40]: PRAN. K, DEB. O, AL-QUATTAN. M, RAGHU. P, RAKESH.K TEKADE, chapter 19, Application of computer in pharmaceutical product formulation, Dosage form design parameters, EL SEVIER, (2018);