

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE UNIVERSITÉ SAAD
DAHLAB - BLIDA 1 -**



**FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE
PHARMACIE**

**Gestion des déviations qualité : Etude d'une déviation
dans un site de production des céphalosporines
« HIKMA BABA ALI »**

*Thèse de fin d'études Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie
Session : juillet 2022*

****Présenté par :**

- *BENDIB Ilyes*
- *BENALI Yahia*
- *BENAHMED Fares*

****Devant le jury :**

- *Présidente du jury : Pr. N.AYACHI, MCA en pharmacie galénique*
- *Examineur : Dr.H. IMOUDACHE, Maître-assistant en chimie minérale*
- *Promotrice : Dr. A.BOUCKEKCHOUKH, Maître-assistante en chimie minérale*

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail de mémoire, les mots justes sont difficiles à trouver pour exprimer nos remerciements.

À « Allah », le tout puissant, qui nous a accordés le courage et la patience de commencer et finir ce modeste travail ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements envers notre professeur et encadreur, Dr. BOUCHEKHCHOUKH AMINA, nous sommes honorés que vous avez acceptée de nous superviser pour ce travail. Nous tenons à lui remercier pour sa disponibilité, son encadrement, sa confiance et ses conseils avisés et pour le temps consacré à la relecture et à l'amélioration de cette thèse ;

Nous remercions également les autres membres du jury d'avoir accepté de bien vouloir nous consacrer du temps pour juger et évaluer notre travail ;

Nous tenons aussi à remercier la responsable d'assurance qualité Mr SAADI SOFIANE et l'ensemble du personnel de HIKMA PHARMA, pour leur soutien et leurs conseils qui m'ont permis de découvrir et de mieux comprendre le monde de l'industrie pharmaceutique en générale et le domaine de la qualité dans sa globalité ;

Nous n'oserons oublier de remercier tout le corps professoral de notre département de pharmacie, pour le travail énorme qu'il effectue pour nous créer les conditions les plus favorables pour le déroulement de nos études

Nos remerciements chaleureux s'adressent également à tous ce qui ont contribues de prêt ou de loin à la réalisation de ce mémoire de fin d'études qui fut difficile mais très bénéfique ;

Enfin nous ne finissons pas sans l'extrémité gratitude et de remerciement les plus sincères à nos parents, qui nous ont soutenus durant toute la période de nos études.

ILYES ; YAHIA ; FARES

Dédicace

C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers ...

À

Mes chers grands parents vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour pour vous, Puisse DIEU vous garder et vous procurer santé et bonheur.

À

L'éternelle combattante qui m'a mise au monde et donné la vie : ma mère, mon porte-bonheur pour la vie, mon horizon, consolatrice de mes chagrins, et la flamme de mon cœur,

Je te remercie du plus profond de mon cœur, en priant le bon Dieu pour qu'il t'accorde joie prospérité, et une longue vie pour me permettre de t'aimer plus à chaque instant et à chaque moment.

À

Mon père signe de fierté et d'honneur. Ce travail est le tien. Trouve ici toute mon affection et ma profonde gratitude pour toutes ces années de sacrifice pour moi.

À

Mon frère Yacine et Mes sœurs Yasmine et Amina En témoignage de la fraternité, avec mes souhaits de bonheur de santé et de succès

À

Mes oncles ABDMALEK ET NOURDDINE et ma tante Qui m'ont soutenu durant tout mon parcours d'études et que je ne retrouve pas des mots pour les remercier, je leurs dis un Grand merci pour tout

À

Mes amis : Mohamed , Chamssedine , Youssri , Sami, Abdelhadi, Abderaouf, SadeQ, Aymen et Mounir

À

Toute ma famille maternelle et paternelle, votre soutien durant tout mon parcours et vos encouragements resteront gravés en moi.

À

À mon espoir dans la vie, Ma femme

À

Mon trinôme fares et yahia compagnon de guerre, que Dieu vous accorde tout le succès que vous méritez.

À

Tous mes enseignants, qui ne m'ont pas inculqué un simple savoir, mais une philosophie de vie.

Toute personne ayant impacté ma vie, de près ou de loin,

merci de m'avoir épaulé pendant ces six années d'études, vous êtes dans mon cœur,

ILYES

Dédicace

Je dédie ce modeste travail de fin d'étude :

À

La lumière de mes jours, la source de mes efforts la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; ma grande mère «messaouda » que dieu la garde.

À

Mes très chers parents Aucune dédicace aussi douce soit elle ne saurait exprimer L'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Chère père et mère ; le jour tant attendu est enfin arrivé ! Je dépose entre vos mains le fruit de votre patience et de vos innombrables sacrifices. Vos prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études. C'est grâce au Tout Puissant puis à vous que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui. Que ce travail puisse encore vous honorer et faire votre fierté. J'espère être à la hauteur de tous les espoirs que vous avez mis en moi. Je prie Dieu qu'il vous protège, qu'il vous garde, vous donne la santé et vous accorde Longévité.

À

Mes très chers frères et sœurs les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de Paix, de bonheur et de longue vie à vous et à vos enfants ! Que Dieu Tout Puissant vous bénisse et vous protège

À

Mes oncles Ismail, Mokhi et yaagoub , leurs femmes et ma tante qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

À

Mon trinôme Fares et Ilyes pour votre entente et votre sympathie

À

Mes amis Ridha, Rachid, Momen, Amine, Taher, Abdelkader, Chemssedine.

À

A tous nos maîtres Qui nous ont guidés avec bienveillance, sollicitude et compréhension pour l'acquisition du savoir nécessaire à l'exercice de notre profession nous espérons être dignes de leur confiance et à la hauteur de leurs attentes.

A toutes les personnes qui me connaissent, à qui je dois mon attachement.

YAHIA

Dédicace

Je dédie ce travail :

A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père Hamid .

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureux : mon adorable mère Fadhila .

A mes sœurs Oumaima , Meriem , Khaoula et Hiba , mon frère Ayoub qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail. Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.

A mes grands-parents, mes oncles et mes tantes. Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

A tous les cousins, les voisins que j'ai connu jusqu'à maintenant.

Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

Sans oublier mon trinôme Yahia et Ilyes pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce travail .

A tous ceux que j'aime

FARES

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Liste des figuresI

Liste des tableaux II

Liste des annexes II

Liste des abréviationsIII

Introduction..... 1

Partie théorique

Chapitre I : La qualité en industrie pharmaceutique 3

I. 1 introduction.....3

I. 2 Définition de la qualité3

I. 3 La qualité selon le point de vue.....4

I. 3. 1 Le client5

I. 3.2 L'entreprise.....6

I. 4 La qualité en industrie pharmaceutique6

I. 5 Le management de la qualité.....7

I. 6 Le Système De Management De La Qualité.....7

I. 6. 1 Définition.....7

I. 6. 2 Les principes du management de la qualité.....8

I. 7 Les concepts liés à la qualité pharmaceutique14

I. 7. 1 L'assurance qualité.....14

I. 7. 2 Le contrôle qualité.....14

I. 7. 3 La gestion du risque qualité14

Chapitre II : Le risque et la contamination croisée 15

II. 1 Définition de risque15

II. 2 Principes de la gestion du risque qualité.....16

II.3 Processus général de gestion du risque qualité17

II. 3. 1 Responsabilités.....17

II. 3. 2 Initiation d'un processus de gestion du risque qualité	18
II. 3. 3 Appréciation du risque.....	18
II. 3. 4 Maîtrise/contrôle du risque	20
II. 3. 5 Revue du risque	21
II. 3. 6 Communication.....	22
II. 4 Extension du système qualité, Le Risque de Contamination et enjeux.....	22
II. 4. 1 Contaminations Définitions	22
II. 4. 2 Relation source / vecteur/ récepteur de contamination croisée	26
II. 4. 3 Conséquences d'un cas de contamination croisée sur la santé publique et sur l'entreprise	27

Chapitre III : Les Déviation..... 33

III. 1 Introduction.....	31
III. 1. 1 Définition du déviation.....	31
III. 1. 2 Contexte réglementaire	32
III. 1. 3 Notification du déviation.....	33
III .2 Classification des déviations [28].....	34
III. 2. 1 Classification par sujet.....	34
III. 2. 2 Classification par type.....	35
III. 2. 3 Classification selon la criticité.....	35
III. 3 Les étapes de la gestion d'une déviation [29].....	36
III.4 Définition CAPA (Corrective and préventive action)	36
III. 4. 1 Les mesures correctives	37
III. 4. 2 Les mesures préventives	37

Chapitre IV : Le processus de gestion des déviations / CAPAs et les outils qualité associés 38

IV. 1 Sous-processus Initiation de la déviation.....	38
IV. 1. 1 Déclaration d'une déviation, rôles et responsabilités	39
IV. 1. 2 Les actions correctrices immédiates	40
3	
IV. 1. 3 Cotation et classification initiale de la déviation	40
IV. 2 Sous-processus Investigation, méthodologie et les outils qualité.....	42
IV. 2. 1 La recherche des causes (RCA)	44
IV. 2. 2 Analyse d'impact de la déviation	54
IV. 2. 3 Evaluation finale de la déviation	54
IV. 3 Sous-processus CAPAs et les outils qualité associés	54

IV. 3. 1 Définition de la solution la plus adaptée.....	56
IV. 3. 2 La mise en œuvre de la solution.....	58
IV. 3. 3 Suivi de l'efficacité de plan d'action	58

Partie pratique

I. Introduction et problématique	60
II. Présentation de l'organisme « HIKMA PHARMA »	62
II. 1 Présentation du groupe hikma.....	62
II. 2 Hikma pharma en Algérie.....	63
II. 3 Hikma pharma site de BABA ALI.....	63
II. 4 Le site.....	63
II. 5 Les effectifs	63
III. les céphalosporines.....	64
III.1 Définition.....	64
III. 2 Classification des céphalosporine	64
III. 3. Céphalosporine fabriqué par hikma Algérie.....	66
IV. Processus de fabrication (DICEF 500 mg).....	67
IV. 1 Instructions générales (En conformité avec les GMPs).....	67
IV. 2 PESÉE.....	67
IV. 3 Mélange	69
IV .4 Mise en gélule	70
IV. 5 Conditionnement primaire.....	73
IV. 6 Conditionnement secondaire.....	75
V. ETUDE DE CAS.....	79
V.1 Déclaration et description de l'évènement	79
V. 1. 1 Information sur le produit	79
V. 2 Investigation au niveau du laboratoire de QC	79
V. 2. 1 Investigation	79
V. 2. 2 Résultat de l'enquête au niveau du laboratoire	81
V. 2. 3 Action corrective :	81
V.3 investigation in process	81
V. 3. 1 Evaluation de l'évènement par l'assurance qualité :.....	81
V. 3. 2 Brainstorming de SUBJECT MATTER EXPERT :.....	82

V. 3. 3 Identification et la recherche de la cause racine du problème.....	82
V. 3. 4 La cause racine du problème.....	91
V. 4 Corrective action préventive action (CAPA).....	91
V. 4. 1 Corrective action :.....	91
V. 4. 2 Préventive action.....	91
V. 4. 3 Mesure de l'efficacité.....	91
VI. Conclusion et prospective	92

Liste des figures

Figure 1	<i>schéma définissant la qualité [5].....</i>	<i>6</i>
Figure 2	<i>Phase de l'orientation client [11].....</i>	<i>9</i>
Figure 3	<i>vue d'une approche processus.....</i>	<i>11</i>
Figure 4	<i>vue d'une approche système.....</i>	<i>12</i>
Figure 5	<i>roue de Deming [45].....</i>	<i>12</i>
Figure 6	<i>schéma résumant un système de management de la qualité.[10].....</i>	<i>13</i>
Figure 7	<i>Appréciation du niveau de risque selon la probabilité de survenue d'un danger (vraisemblance) et sa gravité [19].....</i>	<i>16</i>
Figure 8	<i>Définitions et exemples de danger, risque et dommage [20].....</i>	<i>16</i>
Figure 9	<i>Démarrage générale de gestion de risque.....</i>	<i>17</i>
Figure 10	<i>Triangle de la contamination.....</i>	<i>26</i>
Figure 11	<i>Démarche DMAIC dans l'investigation des déviations et la mise en place des CAPAs.....</i>	<i>44</i>
Figure 12	<i>La méthode QOOQCP.....</i>	<i>46</i>
Figure 13	<i>Les étapes d'un processus [32].....</i>	<i>47</i>
Figure 14	<i>diagramme d'Ishikawa [41].....</i>	<i>51</i>
Figure 15	<i>Schéma d'un diagramme de Pareto.[42].....</i>	<i>52</i>
Figure 16	<i>Exemple d'application de la méthode des « 5 pourquoi»[36].....</i>	<i>53</i>
Figure 17	<i>Les inputs du processus CAPAs.....</i>	<i>55</i>
Figure 18	<i>Structure moléculaire de l'acide 7- aminocéphalosporanique (à gauche) et de l'acide 6-aminopénicillanique (à droite). [43].....</i>	<i>64</i>
Figure 19	<i>SARTORIUS IS 150 IGG-HOCE 150 Kg.....</i>	<i>67</i>
Figure 20	<i>Géluleuse Bosch GKF 1400.....</i>	<i>70</i>
Figure 21	<i>convoyeur pneumatique de poudre PIAB.....</i>	<i>71</i>
Figure 22	<i>Balance analytique de contrôle SARTORIUS.....</i>	<i>71</i>
Figure 23	<i>Blistéreuse Uhlmann BEC 300.....</i>	<i>74</i>
Figure 24	<i>Encartonneuse Uhlmann BEC 300.....</i>	<i>76</i>
Figure 25	<i>Trieuse pondérale METTLER - TOLEDO.....</i>	<i>76</i>
Figure 26	<i>Diagramme d'Ishikawa établi lors de l'investigation.....</i>	<i>83</i>
Figure 27	<i>étiquette externe et interne d'un fut.....</i>	<i>86</i>

Liste des tableaux

Tableau 1	<i>Modèle de matrice détermination de la criticité.</i>	41
Tableau 2	<i>Echelle de criticité d'une déviation.....</i>	41
Tableau 3	<i>Modèle de matrice de vote simple pour le choix d'une action.....</i>	57
Tableau 4	<i>Modèle de vote pondéré pour le choix d'une action.....</i>	57
Tableau 5	<i>Modèle de matrice de compatibilité pour le choix des CAPAs</i>	58
Tableau 6	<i>classification des céphalosporine</i>	65
Tableau 7	<i>céphalosporine fabriqué par l'usine Hikma de BABA ALI.....</i>	66
Tableau 8	<i>la quantité et nombre de fut du matière première du DICEF 500mg.....</i>	68
Tableau 9	<i>Réconciliation Rendement après pesée.....</i>	69
Tableau 10	<i>spécification des gélules.....</i>	73
Tableau 11	<i>information sur le produit DICEF.....</i>	79
Tableau 12	<i>Questionnaire laboratoire contrôle qualité</i>	79
Tableau 13	<i>Résultat d'analyse des impureté de DICEF lot 111</i>	81
Tableau 14	<i>Evaluation de l'évènement</i>	81
Tableau 15	<i>questions lors du brainstorming</i>	82
Tableau 16	<i>Liste des produits reçus 02 - 12 - 21.....</i>	85
Tableau 17	<i>pesée du DICEF lors de la réception.....</i>	87
Tableau 18	<i>pesée avant production</i>	87
Tableau 19	<i>poids individuels des futs pour différents lots de DICEF</i>	88
Tableau 20	<i>étape de re-mélange de lot 111</i>	89
Tableau 21	<i>Etape de mélange.....</i>	89
Tableau 22	<i>Lors de l'étape de mise en gélule</i>	90
Tableau 23	<i>Chronologie des produits lors du l'étape mise en blister</i>	90

Liste des annexes

Annexe 1	<i>: Echelle de gravité des déviations.....</i>	93
Annexe 2	<i>: Echelle d'occurrence (probabilité d'apparition)</i>	94
Annexe 3	<i>: Modèle de support a l'investigation.....</i>	95

Liste des abréviations

- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché**
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé**
- ANAP : agence nationale de la performance sanitaire et médico-social**
- AQ : Assurance Qualité**
- BPF : Bonne Pratiques de Fabrication**
- BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire**
- CQ : Contrôle Qualité**
- CAPA: Corrective Action Preventive Action**
- DMAIC: Define, Measure, Analyze, Improve and Control**
- GMP: Good Manufacturing Practices**
- HPLC : Hight-Performance Liquid Chromatography**
- ICH: International Conference of Harmonization**
- IPC: In Process Control**
- ISO: International Organization of Standardization**
- MENA : Moyen Orient et de l’Afrique de Nord**
- OOS: Out of Specifications**
- PDCA: Plan, Do, Check, and Act**
- PQR : Product Quality Review**
- QOQCCP : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi**
- RCA: Root Cause Analysis**
- RPN : Risk Priority Number**
- SMQ : Système de Management de la Qualité (QMS en anglais pour Quality Management Système). SQP : Système Qualité Pharmaceutique**
- SOP : Standard Operating Procedure**

Introduction

La production des médicaments est assujettie à de nombreuses exigences, et est sous la surveillance étroite des Agences Réglementaires, notamment en matière de qualité du fait de leur visée thérapeutique, pour assurer une qualité suffisante du produit.

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. C'est pourquoi les industriels n'ont cessé d'améliorer la qualité de leurs services au fil des temps.

Pour gérer, maintenir et accroître le niveau de qualité, l'entreprise doit développer et entretenir un système d'assurance de la qualité robuste, performant et optimisé permettant ainsi d'assurer l'efficacité et la sécurité des produits mis sur le marché.

Dans le cadre d'une production, des anomalies peuvent survenir, nécessitant alors la mise en place d'une déviation. Cette dernière peut survenir à tout moment du cycle de vie d'un produit. Il est donc nécessaire de mettre en place une investigation afin de connaître l'origine de la défaillance, son impact potentiel sur le produit et les actions à mener pour éliminer la récurrence des anomalies et ainsi sécuriser le process et le produit.

Lors de ces investigations, de nombreux outils qualité sont utilisés afin de faciliter et d'orienter la résolution des anomalies. Leur utilisation permet de réagir de façon méthodologique et reproductible quel que soit le type d'anomalie.

Ce travail s'articule en cinq chapitre: le premier chapitre nous définirons la qualité en industrie pharmaceutique, la qualité selon le point de vue de client et l'entreprise, le système management de la qualité.

Le second chapitre concerne la gestion de risque et la contamination croise

Nous aborderons dans le troisième chapitre le cœur de ce mémoire qui est la déviation en industrie pharmaceutique, leur définition, classification et leur gestion

Ensuite le quatrième chapitre détaille le processus de la gestion des déviations et le processus de gestion des CAPA

Enfin nous mettrons l'ensemble de ces connaissances dans un cas pratique qui est la contamination croisée entre deux produits différents (DICEF et CEDROX)

Partie théorique

Chapitre I : La qualité en industrie pharmaceutique

I. 1 introduction

La qualité est un domaine très vaste qui peut être interprété de différentes manières selon le point de vue où l'on se trouve. Que l'on soit client ou producteur, la qualité sera perçue différemment.

Pour trouver l'origine du mot qualité, il faut remonter un siècle avant J-C où Cicéron (homme d'État romain et auteur latin) utilise la notion de *qualitas* pour définir « la manière d'être, fait de ce qu'on est » pour, en quelque sorte, opposer l'être et l'avoir [1] [Rey, Tomi, Hordé, Tanet, 2010]. *Qualitas* est un mot formé à partir du grec « *qualis* » signifiant "tel", "quel", "tel quel". La première définition qui est donnée à la qualité est le reflet d'une manière d'être. Qu'en est-il de nos jours ?

I. 2 Définition de la qualité

La qualité étant une activité, une manière d'être qui touche tous les domaines et tous les êtres humains, il n'est pas possible d'en donner une seule définition. La qualité est un terme beaucoup plus compliqué qu'il n'y paraît. Pour exemple, le dictionnaire Larousse donne des définitions de celle-ci [2] :

« Aspect, manière d'être de quelque chose, ensemble des modalités sous lesquelles quelque chose se présente. »

Dans un langage plus technique du mot qualité, l'organisation internationale de normalisation, nous propose à travers ses normes dénommées

«Normes ISO», une première définition de la qualité à travers la norme ISO 8402 qui définit la qualité comme étant « *l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. »*

Datant de 1994, cette définition a été remplacée par celle soumise par l'ISO 9000:2015 qui définit la qualité par « *l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences. »*

ISO 9000:2015 décrit les concepts fondamentaux, principes et vocabulaire du management de la qualité, et sert de base aux autres normes relatives aux systèmes de management de la qualité.

Le terme « Intrinsèque » signifie que la caractéristique en question est permanente dans l'objet et non « attribuée ».

« Le terme qualité peut être utilisé avec des qualificatifs tels que médiocre, bon ou excellent. »

Selon J.M. JURAN, auteur du Quality Control Handbook, parmi les différentes définitions de la qualité nous retrouvons ces deux définitions qui revêtent d'une importance capitale sur le management de la qualité et qui évoque la relation qualité-revenu qui est toujours au cœur du débat en industrie.

« La qualité désigne les caractéristiques des produits qui répondent aux besoins des clients et assurent ainsi leur satisfaction. En ce sens, le sens de la qualité est orienté vers le revenu. Le but d'une telle qualité supérieure est de fournir une plus grande satisfaction de la clientèle et, on l'espère, d'augmenter les revenus. Cependant, fournir des fonctionnalités plus nombreuses et / ou de meilleure qualité nécessite généralement un investissement et implique donc généralement une augmentation des coûts. Une meilleure qualité dans ce sens « coûte généralement plus cher. »

Mais d'un autre côté, *« la qualité signifie l'absence de carences - l'absence d'erreurs qui nécessitent de recommencer le travail (retravailler) ou qui entraînent des échecs sur le terrain,*

L'insatisfaction des clients, les réclamations des clients, etc. En ce sens, le sens de la qualité est orienté vers les coûts et une qualité supérieure coûte généralement moins cher. »

Ces deux définitions illustrent clairement la perception de la qualité comme étant un levier pour augmenter les revenus ou à l'inverse, un drainage supplémentaire des ressources de l'entreprise, puisque le mot qualité, écrit et prononcé de la même façon chez les industriels maissignifiant deux choses distinctes en termes de management financier.

Cette qualité, ne devrait pas nous éloigner d'une notion importante qui est que *« faire de la qualité, c'est partir du client pour essayer de faire fonctionner ce circuit magique de la qualité »,* puisque les objectifs du SMQ sont doubles : garantir la qualité du produit et accroître la satisfaction des clients en même temps, puisque *« la recherche de la qualité passe par quatre phases successives qui partent du client, transitent par l'entreprise pour revenir au client. »*

I. 3 La qualité selon le point de vue

Pour pouvoir comprendre et définir le concept la qualité d'un produit, il faut s'attarder sur les différents acteurs qui y participent. A travers leur point de vue et leurs attentes.

I. 3. 1 Le client

Il est possible de distinguer deux types de client, le client externe et le client interne. Le client externe est le client à qui est destiné le produit final fabriqué par l'entreprise. Il est la base du processus de fabrication, car c'est lui qui va générer et dicter les étapes en amont afin de pouvoir être satisfait de la qualité finale. L'utilisateur définit la qualité d'un produit sur la base de sa satisfaction, conditionnée par:

- Les caractéristiques du produit et sa capacité à remplir sa fonction
- La fiabilité du produit ou du service
- La durabilité du produit ou du service
- La performance
- L'écoute donnée à ses attentes
- Le coût
- L'esthétisme
- Le respect des normes...

Outres ces éléments mesurables et quantifiables, il est également possible pour le client de se baser sur des éléments plus subjectifs et comportementaux tels que: la psychologie, l'affection, la socio-démographie... La qualité pour un client est donc la somme de ces différentes composantes amenant à sa satisfaction.

Avant de satisfaire la clientèle externe (utilisateur), il faut s'assurer de la satisfaction d'un autre type de client, le client interne. Ce client intervient directement dans l'élaboration, la fabrication du produit ou du service et est donc intégré à l'entreprise. L'attente de ce client est la même que celle du client externe: la satisfaction du produit qu'on lui fournit.

En plus des composantes requises par le client externe, en interne il faut une synergie parfaite entre les services, les collègues et la direction. La communication, des outils appropriés, des contrôles, des objectifs et des résultats sont des composantes supplémentaires qui requièrent la satisfaction du client interne. Si le client interne est satisfait, la qualité du service ou du produit est assurée. Le client, qu'il soit externe ou interne, définit la qualité à l'aide de ses attentes et souhaits et la juge *via* le résultat obtenu, perçu au final. Un produit ou

un service de qualité pour un client, est proportionnel à son niveau de satisfaction. « *La satisfaction est un jugement de valeur, une opinion, un avis qui résulte de la confrontation entre le service perçu et le service attendu.* » [3] [Tremblay, 2016]

I. 3.2 L'entreprise

Pour l'entreprise, la qualité est basée sur une politique et des objectifs qui permettent de maintenir et d'améliorer :[4]

- sa compétitivité;
- l'organisation et la mobilisation du personnel;
- l'efficacité de ses processus;
- la qualité de ses produits;
- son adaptation à son environnement et aux évolutions réglementaires et commerciales.

Un produit ou un service de qualité pour une entreprise est reflété par sa performance à maintenir et améliorer sa réponse aux attentes du client (figure 1).

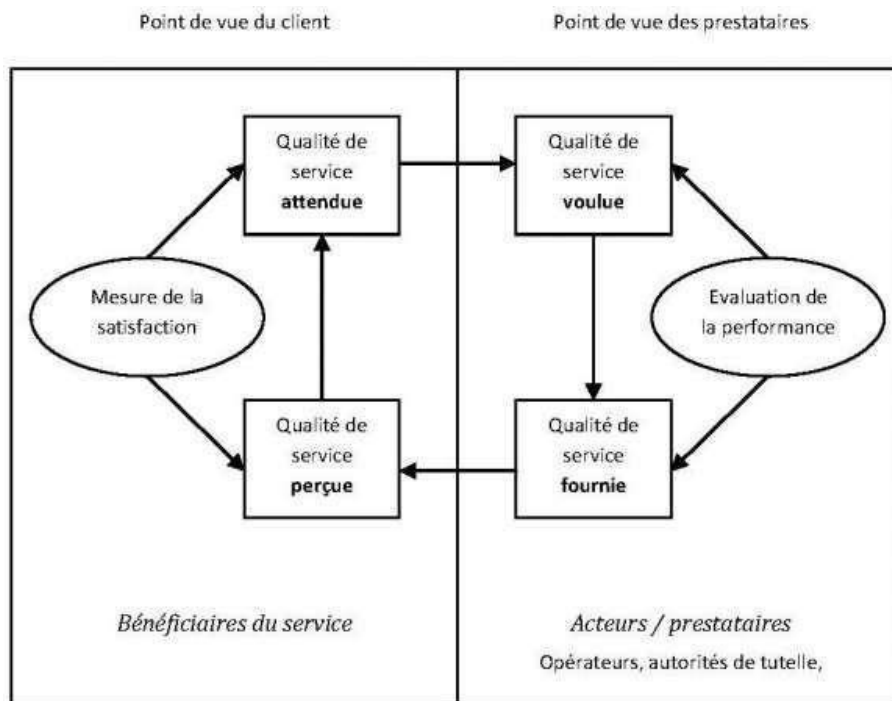


Figure 1 schéma définissant la qualité [5]

I. 4 La qualité en industrie pharmaceutique

Les règles à suivre dans le domaine pharmaceutique pour obtenir un produit de qualité, en l'occurrence le médicament, sont décrites dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing practices (GMP). Les BPF décrivent les moyens, l'organisation et les contrôles à mettre en place.

Le but de l'industrie pharmaceutique est de produire un médicament de qualité, et cela passe par des études cliniques et précliniques poussées, une production maîtrisée, dans le but d'obtenir une balance bénéfice / risque suffisante pour satisfaire le patient. Il est possible de décrire un médicament de qualité quand il est:

- Efficace: effet thérapeutique requis et suffisant
- Sûr: la santé du patient ne doit pas être mise en jeu.
- Contrôlé par un système qualité: qui garantit sa reproductibilité.

Tous ces aspects sont renseignés dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), qui est en quelque sorte la carte d'identité du produit, car il regroupe l'efficacité et la sûreté du médicament (*via* les essais cliniques et précliniques), et la qualité (*via* les contrôles mis en place par le fabricant). Éléments qui nous assurent que le médicament est reproductible et de qualité, et que le fabricant a un système qualité efficace.

I. 5 Le management de la qualité

Le management de la qualité est un ensemble de méthodes et de pratiques visant à mobiliser tous les acteurs de l'entreprise pour la satisfaction durable des besoins et attentes du client au meilleur coût.[6]

I. 6 Le Système De Management De La Qualité

I. 6. 1 Définition

La Qualité est un des concepts de Management qui implique une vision Système. Tentons de définir ce qu'est un système de management de la qualité :

- Système : l'approche système s'apparente plus à un mode de pensée et d'appréhension de la réalité qu'à une « technique » à proprement parler. Elle consiste à appréhender la réalité observée comme des unités / éléments en interaction. Elle se caractérise par une approche globale dont les deux points principaux consistent à représenter la « réalité » sous forme d'éléments en interrelation permanente avec effet de feedback.

- Management : activités coordonnées pour orienter et diriger un organisme. Le management peut inclure l'établissement de politiques et d'objectifs, et de processus pour atteindre ces objectifs.[7]

- Qualité : la qualité est le concept le plus « flou » des trois. Il correspond à la définition de la norme ISO 9000:2015 vue précédemment et systématiquement parlant, c'est un ensemble de moyens utilisés pour remplir un ensemble d'objectifs.

Un Système de Management de la Qualité est donc la gestion d'un ensemble de processus en interaction qui fournissent les moyens nécessaires à l'obtention du niveau de qualité attendu par les clients et parties intéressées, chacun ayant ses propres besoins et demandes.

D'après la norme ISO 9000:2015, le management de la qualité est toute activité de « Management relatif à la qualité ». Il peut comprendre l'établissement de politiques qualité et les activités permettant d'identifier des objectifs qualité, et il détermine les processus et ressources nécessaires afin de parvenir à des résultats cohérents avec les objectifs attendus.

Il devra également gérer les processus et leurs interactions. Le SMQ doit permettre à la Direction d'optimiser l'utilisation des ressources et d'identifier les actions permettant de traiter les conséquences prévues et imprévues dans la réalisation du produit et du service.[7]

I. 6. 2 Les principes du management de la qualité

Le but du Système de Management de la Qualité (SMQ) est la recherche de l'efficacité (amélioration continue de la performance, réponses satisfaisantes aux souhaits des clients ,du personnel, des fournisseurs...). Pour pouvoir atteindre cette efficacité et obtenir des Performances durables, le SMQ doit respecter les 8 principes de management de la qualité suivants [9,10]

I. 6. 2. 1 L'orientation client :

Selon la norme ISO 9000 « *Les organismes dépendent de leurs clients* » [ISO, 2005]. Le but du principe de l'orientation client, est d'identifier et de comprendre les attentes et les besoins du client et de les communiquer en interne. C'est pour cela qu'un système de management de la qualité doit intégrer la notion d'orientation client.

L'identification, la compréhension et la communication en interne des attentes et des exigences des clients vont permettre de mettre en place / ou d'adapter les processus de l'entreprise afin d'être en corrélation directe et de donner une réponse adéquate à ces attentes.

La seconde phase de l'orientation client, est la mesure de la satisfaction / insatisfaction du client, qui va permettre d'identifier les erreurs, les manquements figurant dans les processus ,les méthodes... et l'amélioration à leur donner. Le but final est d'avoir une amplitude d'insatisfaction la plus faible, comme décrit dans le schéma ci-dessous [11]

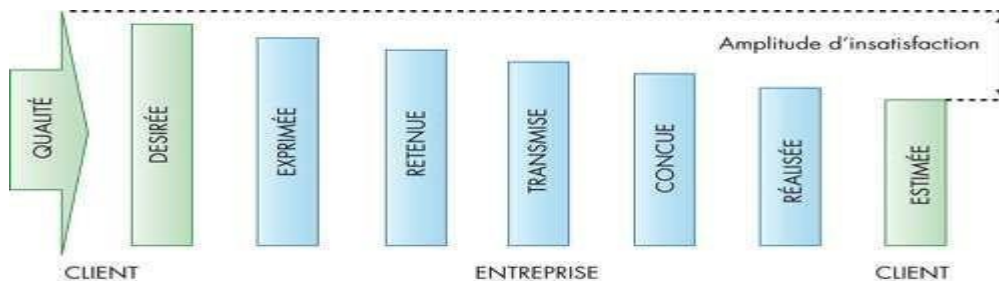


Figure 2 Phase de l'orientation client [11]

L'orientation client permet d'obtenir des résultats:

- Economique : la réponse est plus rapide, adaptée;
- Organisationnelle de l'entreprise : utilisation des ressources adéquates aux attentes;
- De fidélisation du client : le client satisfait est fidèle.

1. 6. 2. 2 Le leadership

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

La direction, peut par la mise en place :

...-d'une politique qualité montrer son implication dans ce système et s'assurer que toutes les parties de l'entreprise comprennent la démarche et les finalités et y adhèrent.

- d'objectifs qualité: intégrer et responsabiliser toutes les parties de l'entreprise.

Afin que tout le monde adhère et participe activement au SMQ, il convient que la direction mette à disposition les infrastructures, les outils et les formations nécessaires au personnel pour qu'il puisse réaliser les objectifs fixés. Le leadership comporte également un rôle relationnel, qui se traduit par l'encouragement, la reconnaissance de l'implication et de la contribution du personnel pouvant aller jusqu'à la récompense.

Le leadership consiste donc à établir la finalité et les orientations de l'entreprise. Il doit créer et maintenir un environnement interne dans lequel les personnes peuvent pleinement s'impliquer dans la réalisation des objectifs.

1. 6. 2. 3 Implication du personnel

Le personnel étant le moteur de l'entreprise, il faut que son implication soit totale. Le personnel doit être motivé, engagé et fier de son travail et de son appartenance à l'entreprise. L'importance de son rôle et de sa contribution à atteindre les objectifs et à contribuer à l'amélioration continue doit être mise en avant.

Le fait de devoir atteindre des objectifs, demande au personnel de rendre des comptes, il faut donc le responsabiliser pour pouvoir répondre plus vite et mieux aux problèmes éventuellement rencontrés ce qui engendre de satisfaire ses souhaits et d'améliorer continuellement ses compétences.

Le principe de l'implication du personnel est directement lié au précédent. Le leadership détermine l'implication *via* les outils, les matériels, l'environnement, la reconnaissance, la formation et le développement... qu'il apporte au personnel.

1. 6. 2. 4 L'Approche processus

Un processus est « *un ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie* » [9] [ISO, 1994]. Toutes les entreprises possèdent un ensemble de processus (figure 3), mais ils sont plus ou moins bien identifiés et utilisés d'une entreprise à l'autre.

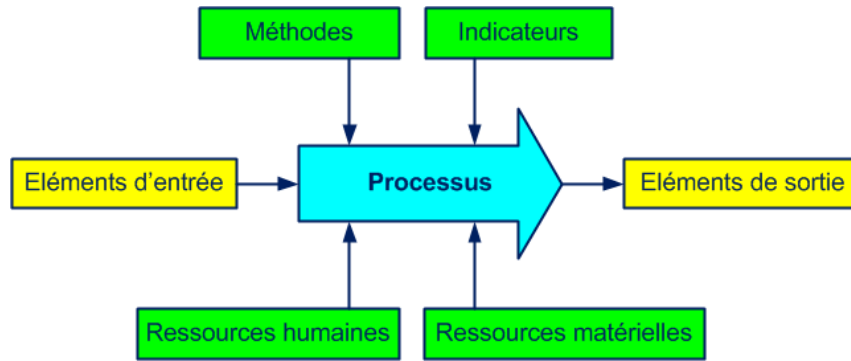


Figure 3 vue d'une approche processus

C'est pourquoi il est important d'utiliser une approche par les processus, pour permettre de déterminer les responsabilités, et les compétences nécessaires à l'atteinte des objectifs en déterminant les éléments qui doivent entrer et sortir du processus. Points importants car ils permettent de définir le niveau de ressources nécessaires tant du point de vue du personnel, des finances, des installations, des équipements, des techniques, des méthodes et des contrôles à leur allouer. C'est ce qui revient à utiliser la méthode des 5 M :

- Main d'œuvre : compétence et savoir-faire nécessaires au fonctionnement
- Méthodes : méthodes utilisées (réunions, procédures, instructions...),
- Moyens : infrastructures, matériels, machines...,
- Milieu : environnement nécessaire ; température, pressions...
- Mesures : mesure de la performance à atteindre les objectifs via des indicateurs qualité.

Il est possible de distinguer plusieurs types de processus [12] : les processus opérationnels qui permettent la réalisation du produit, les processus de support qui apportent les ressources et les soutiens aux processus opérationnels, les processus de pilotage via lesquels sont émis les décisions et le management.

Cette approche processus, permet donc d'avoir une vue claire de toutes les entités participant au SMQ. Cette approche par les processus est un point de départ du management par l'approche système.

1. 6. 2. 5 Management par approche système

Ici, il s'agit de faire fonctionner les processus comme un ensemble. C'est-à-dire qu'il faille faire fonctionner tous les processus les uns avec les autres, le but est donc d'identifier et de

comprendre les différentes interactions qu'il y a entre eux. La finalité étant toujours d'atteindre les objectifs fixés par la direction. C'est une approche transversale globale depuis les besoins et les attentes.

Cette approche système permet, à l'ensemble des processus d'être formalisé et structuré, d'en identifier et d'en comprendre leurs interactions, leur importance et leurs risques, et d'assurer une organisation cohérente et maîtrisée en identifiant les rôles et les responsabilités.

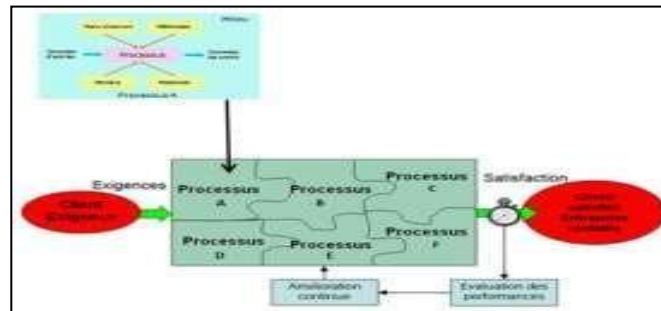


Figure 4 vue d'une approche système

I. 6. 2. 6 Amélioration continue

Armand V. FEIGENBAUM dit « *La qualité, ce n'est pas une réparation rapide ou temporaire, c'est un processus d'amélioration continue* » [13] [FEIGENBAUM, 1991]. Le principe d'amélioration continue est le principal objectif de l'entreprise, car le but est de toujours faire mieux.

L'entreprise, doit avoir une amélioration continue globale, c'est pour cela que chaque processus doit y travailler.

Une manière efficace de fonctionner pour la mise en place d'une amélioration est de suivre le mode de fonctionnement du cycle PDCA (ou roue de Deming) :

- Plan : Planifier les actions à réaliser, les ressources nécessaires, les outils...
- Do : Réaliser le produit, l'action comme planifié dans la première étape
- Check : Mesurer que l'objectif planifié est atteint
- Act : agir sur les non conformités (actions correctives) et les risques identifiés (actions préventives)



Figure 5 roue de Deming [45]

I. 6. 2. 7 Approche factuelle pour la prise de décision

Toute prise de décision est fondée sur une information juste et objective. C'est pour cela que l'information transmise doit être factuelle, une prise de décision efficace ne peut pas reposer sur des suppositions, des interprétations. Il faut également que cette information soit disponible pour toute personne en ayant besoin, il faut donc qu'elle soit enregistrée sur des supports adéquats. On peut résumer en disant qu'une décision se prend grâce à des informations disponibles, vérifiées, fiables et précises.

I-6-2-8 Relations mutuellement bénéfiques

Toute entreprise est dépendante de ses fournisseurs, c'est pourquoi l'interaction entre les deux parties doit être maximum et bénéfique à tous. Il faut que la relation client fournisseur soit gagnant / gagnant.

Il est nécessaire de comprendre les intérêts des partenaires, de définir clairement leurs obligations et d'évaluer régulièrement leurs performances. De plus, une vue à long terme (partage des informations et plans futurs), pourront avoir un effet bénéfique sur les deux parties, au niveau de la communication, des coûts, des améliorations possibles...

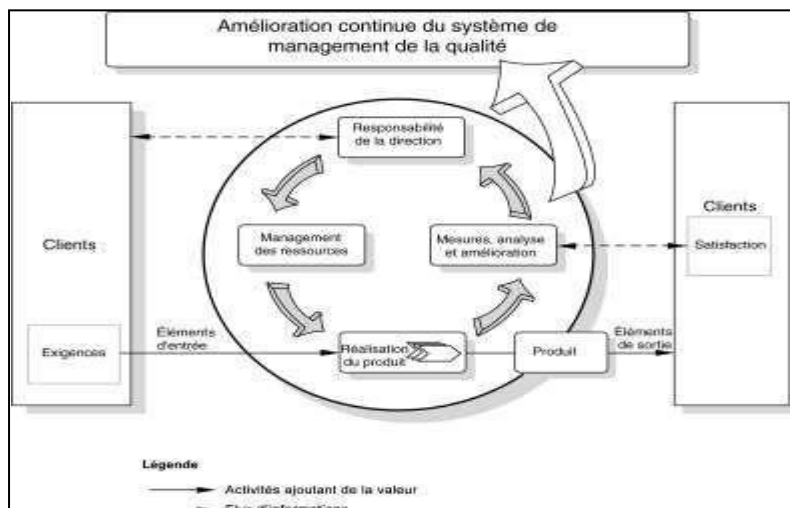


Figure 6 schéma résumant un système de management de la qualité.[10]

I. 7 Les concepts liés à la qualité pharmaceutique

I. 7. 1 L'assurance qualité

Dans une entreprise pharmaceutique, l'Assurance Qualité est un outil de gestion qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité du produit. C'est l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

I. 7. 2 Le contrôle qualité

Le Contrôle Qualité est le volet de gestion de la qualité qui concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

I. 7. 3 La gestion du risque qualité

La Gestion du Risque Qualité est un processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie.

Les concepts d'assurance qualité, de contrôle qualité et de gestion du risque qualité représentent les aspects de la gestion qualité et engagent la responsabilité de l'ensemble du personnel.[8]

Chapitre II : Le risque et la contamination croisée

II. 1 Définition de risque

Dans le cadre de leurs activités, toutes les entreprises s'exposent à des risques. Dans la vie quotidienne, le risque est également présent, sans même que nous nous en rendions compte. Mais qu'est-ce qu'un risque ? Cette notion est relativement évidente, mais rarement définie avec suffisamment de rigueur. Or, savoir définir précisément et comprendre cette notion est un prérequis essentiel à toute démarche de gestion des risques.

Le mot « **risque** » est défini dans le dictionnaire comme :

« (une) possibilité, probabilité d'un fait, d'un évènement considéré comme un mal ou un dommage »

« (un) danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé » [15].

Ces définitions associent le mot « risque » aux notions de « danger » et de « probabilité ». Le risque est même considéré dans la seconde définition comme un synonyme de danger, à tort. Ces deux termes sont bien différents.

De son côté, le mot « **danger** » est défini dans le dictionnaire comme « ce qui constitue une menace, un risque pour quelqu'un, quelque chose ; situation où l'on se sent menacé » [16].

On se rend donc compte que les notions de risque et de danger sont indissociables l'une de l'autre. Il est important de savoir différencier ces deux termes et ne pas les confondre. En effet, dans une démarche de gestion des risques, réduire le risque ne signifie pas réduire le danger. Ce sont deux approches distinctes. Un risque prend en compte l'exposition à un danger. A l'opposé, un danger est indépendant de la probabilité de survenue d'un évènement [17].

Selon l'ISO/Guide 73:2009 « Management du risque – Vocabulaire », un risque correspond à la combinaison entre la probabilité de survenue d'un danger (appelée fréquence ou vraisemblance) et sa gravité (également appelée criticité) [18].

Le risque est généralement obtenu grâce à la formule suivante [19] :

$$\text{Risque} = \text{Fréquence} \times \text{Gravité}$$

Un risque sera donc d'autant plus important que la probabilité de survenue du danger (fréquence) et/ou sa gravité sont élevées (Figure 7).

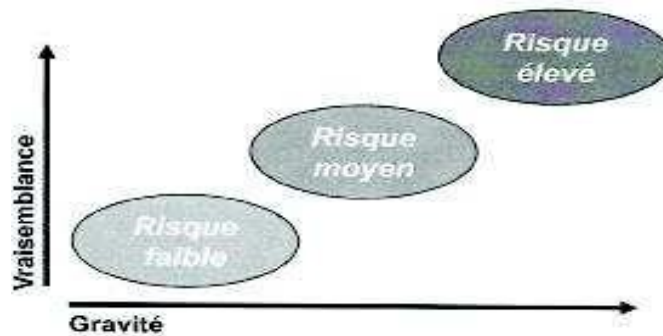


Figure 7 Appréciation du niveau de risque selon la probabilité de survenue d'un danger (vraisemblance) et sa gravité [19]

Aux notions de danger et de risque est associé le « **dommage** » (Figure 8). Il correspond aux conséquences physiques et morales subies par une personne qui rencontrerait un danger.

Danger	Risque	Domage
Propriété intrinsèque d'une situation, d'un produit, d'un équipement susceptible de causer un dommage.	Éventualité pour la personne de rencontrer un danger.	Préjudice subi par la personne.
Exemples	Exemples	Exemples
<ul style="list-style-type: none"> • Présence d'eau sur le sol d'un atelier. 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de glissade sur le sol mouillé. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fracture
<ul style="list-style-type: none"> • Stockage de produits chimiques dans un local non ventilé. 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'inhalation de produits chimiques nocifs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie professionnelle
<ul style="list-style-type: none"> • Défaut d'isolation d'un équipement électrique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'électrocution. 	<ul style="list-style-type: none"> • Décès

Figure 8 Définitions et exemples de danger, risque et dommage [20]

II. 2 Principes de la gestion du risque qualité

Les deux principes fondamentaux de la gestion du risque qualité sont :

- L'évaluation du risque qualité doit se baser sur la connaissance scientifique
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionné au niveau de risque considéré.

II.3 Processus général de gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise/contrôle, de communication et de surveillance des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit. Un modèle de gestion du risque qualité est schématisé dans le diagramme (figure 9). D'autres modèles peuvent être utilisés.

L'accent mis sur chaque étape du diagramme peut varier d'un cas à l'autre, mais un processus robuste prendra en compte tous les éléments selon un niveau de détail adapté au risque considéré.

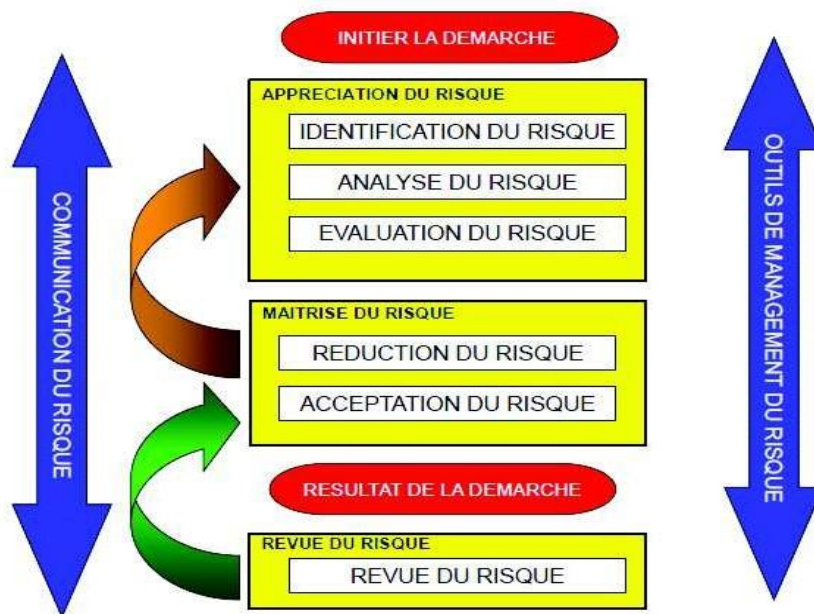


Figure 9 Démarrage générale de gestion de risque

Les étapes de décision ne sont pas indiquées dans le diagramme précédent car les décisions peuvent intervenir à tout moment du procédé. Il peut s'agir de décisions de revenir à l'étape précédente et de collecter des informations complémentaires, d'ajuster les modèles utilisés ou même de clore le procédé de gestion du risque sur base des informations supportant une telle décision.

Remarque : la mention « inacceptable » dans le diagramme ne fait pas seulement référence à des exigences législatives ou réglementaires, mais aussi à la nécessité de revenir sur l'étape d'évaluation du risque.

II. 3. 1 Responsabilités

Les activités de gestion du risque qualité sont habituellement, mais pas toujours, prises en charge par des équipes pluridisciplinaires. Lorsque les équipes sont formées, elles devraient inclure

des experts dans les domaines concernés (par exemple, service qualité, développement commercial, ingénierie, affaires réglementaires, opérations de production, vente et marketing, juridique, statistique et clinique) en plus de personnes compétentes en matière de gestion du risque qualité.

Les personnes en charge de la décision devraient :

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

II. 3. 2 Initiation d'un processus de gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité devrait inclure des processus systématiques conçus pour coordonner, faciliter et améliorer le processus décisionnel fondé sur les connaissances scientifiques, en lien avec le risque. Les étapes possibles employées pour initier et planifier un processus de gestion du risque qualité peuvent inclure les éléments suivants :

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

II. 3. 3 Appréciation du risque

L'appréciation du risque consiste en l'identification des dangers et l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers (tels que définis ci-après). L'évaluation du risque qualité commence par une description très précise du problème ou de la question liée au risque. Lorsque le risque en question est bien défini, un outil de gestion du risque approprié (cf. exemples de la section 5) et les types d'information nécessaires à la résolution du problème lié à ce risque seront

plus facilement identifiables. Pour aider à définir précisément le(s) risque(s) à des fins d'évaluation, trois questions fondamentales sont souvent utiles :

Quels problèmes pourraient se poser ?

Quelle est la probabilité que ces problèmes se posent ?

Quelles sont les conséquences (gravité) ?

A- L'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 [19]. Ces informations peuvent être trouvées grâce aux données disponibles, aux analyses théoriques, ainsi qu'aux problèmes remontés par les participants à l'analyse [21]. 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 ? » [17].

B- L'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 [21]. Elle permet de répondre à la question « Quelle est la probabilité d'apparition du risque et comment peut-on le détecter ? » [17].

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.

C- L'évaluation 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 ? » [17][21].

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.

Dans le second cas, il est généralement exprimé sous forme de trois niveaux qui doivent être définis avec la plus grande précision :

- Faible
- Moyen
- Elevé

II. 3. 4 Maîtrise/contrôle du risque

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

- L'acceptation du risque ;
- 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 :

- Le risque dépasse-t-il le niveau acceptable ?
- Qu'est-il possible de réduire ou éliminer ?
- Quel est le meilleur compromis entre les bénéfices, les risques et les ressources disponibles

De nouveaux risques peuvent-ils apparaître suite à l'élimination ou l'acceptation des risques connus ? [17]. 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 :

- Réduire la gravité de l'évènement provoqué par le risque ;
- Diminuer la probabilité d'apparition du risque ;
- Eliminer la cause du risque ;
- Augmenter les moyens de détection [17].

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 [21].

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.

II. 3. 5 Revue du risque

Une fois que le risque est maîtrisé, une revue doit être systématiquement effectuée de façon périodique afin de s'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 [22]. Cette phase de revue contribue à l'amélioration continue du système de gestion des risques et par extension, du système qualité.

II. 3. 6 Communication

Comme on le voit sur la Figure 4, 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 [22].

II. 4 Extension du système qualité, Le Risque de Contamination et enjeux

II. 4. 1 Contaminations Définitions

On entend par contamination « 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 » (BPF chapitre II).

Par conséquent, la contamination entraîne des défauts de qualité du produit fini. Le médicament ne répond plus aux exigences essentielles du dossier AMM : qualité, sécurité et efficacité.

Tout au long de sa vie, le médicament est exposé à de multiples sources de contamination. Afin d'apporter sur le marché un produit conforme aux exigences réglementaires, la contamination doit être maîtrisée par des moyens de lutte.

Il existe plusieurs types de contamination :

- Contamination particulaire,
- Contamination microbiologique,
- Contamination chimique.
- **Contamination croisée : d'un produit ou d'un composant par un autre**

II. 4. 1. 1 Contamination particulaire

La contamination particulaire concerne à la fois les particules inertes (fibres d'habillement, particules de matières premières, matériaux, etc.) et les particules biologiques (cheveux, peau,

débris végétaux et animaux, etc.). En effet, la contamination particulaire représente toutes les substances qui n'entrent pas dans la composition du médicament.

La contamination particulière est principalement transportée par l'air ambiant qui récupère les particules après contact avec les produits, le personnel et les matériels environnant. Les contaminants en suspension dans l'air, se déplacent plus ou moins librement et se retrouvent dans les gaz de production, les liquides, en mélange dans les poudres, sur les surfaces, etc. Ce type de contaminant est souvent qualifié de poussières.

Le comptage des particules en suspension dans l'air, à l'aide d'un compteur de particules, permet de détecter ce type de contamination. Pour une taille de particules données, il existe un nombre maximal de particules par unité de volume en fonction du classement de la zone de travail.

II. 4. 1. 2 Contamination microbiologique ou bio contamination

Selon la norme ISO 14698-1 : 2003, la bio contamination est la « contamination d'une matière, d'un appareil, d'un individu, d'une surface, d'un liquide, d'un gaz ou de l'air par des particules viables ».

La contamination microbiologique provient des organismes vivants tels que les levures, les moisissures, les bactéries et les virus qui dans des conditions qui leur sont favorables (température, humidité, pH, apport nutritif, etc.) se développent et se multiplient rapidement pour coloniser des surfaces. Ces micro-organismes se fixent sur des particules qui elles-mêmes se déposent sur les surfaces des équipements et locaux. Par conséquent, plus l'environnement a une contamination particulaire élevée et plus il présente un risque élevé de contamination microbiologique.

Ces microorganismes peuvent être détectés et quantifiés par des techniques de microbiologie (empreinte sur support gélosé, frottis, ...).

II. 4. 1. 3 Contamination chimique

L'origine de la présence d'un contaminant chimique dans un produit pharmaceutique est variée. La contamination chimique se fait par les substances actives, les excipients, les produits intermédiaires et les agents de nettoyage.

La plupart des contaminations chimiques ont pour origine une contamination croisée. La contamination chimique croisée se définit comme le transfert d'une certaine quantité d'un médicament manipulé auparavant dans la préparation en cours de fabrication. Une substance active A devient contaminant lorsqu'elle est retrouvée dans un produit pharmaceutique B, cela peut provenir d'un nettoyage inefficace entre les deux produits A et B par exemple.

Pour espérer détecter ces contaminants chimiques, des méthodes d'analyse sont utilisées en laboratoire de contrôle. Certaines méthodes d'analyse, certains essais de ces composés chimiques sont décrits dans les diverses pharmacopées. Ces contaminants font l'objet d'un suivi quantitatif car il est possible de calculer des critères d'acceptation pour chaque type de contaminants chimiques. Néanmoins, tous les contaminants chimiques ne seront pas détectés.

II. 4. 1. 4 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 [23] :

« 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. « Mix-up », dans les bonnes pratiques de fabrication européennes (GMP : Good Manufacturing Practices) se rapproche des synonymes « mélange » ou « confusion ».

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 vient contaminer 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).

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.

- 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 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.

- 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.

II. 4. 2 Relation source / vecteur/ récepteur de contamination croisée

La contamination croisée résulte de la relation directe ou indirecte entre ces trois éléments formant un triangle de lacontamination : sources, vecteurs et récepteurs [24], comme représenté dans la figure 10 ci-dessous.

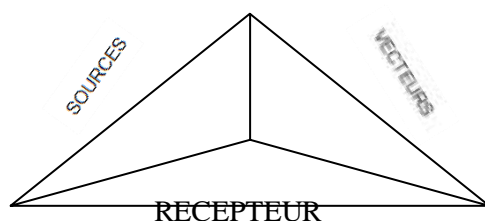


Figure 10 Triangle de la contamination

Cette relation est au cœur des mécanismes qui génèrent les phénomènes de contamination croisée. Celle-ci est issue d'interactions plus ou moins complexes, sachant que ces notions ne sont pas figées mais plutôt interactives.

II. 4. 2. 1 Les sources

Les sources de contamination croisée sont les matières étrangères à la composition du produit fini en cours de fabrication, mais provenant d'une autre production sur le site. Cela peut être des matières premières (substances actives ou excipients), ou des produits semi-finis.

Les matières premières (substances actives et excipients) peuvent se répartir en plusieurs catégories selon leur pouvoir contaminant [24] :

- **contaminant critique** : substance très active et toxique

On cite certains produits biologiques, produits sensibilisants à faible dose. Ces produits sont susceptibles d'engendrer des effets indésirables à dose très faible.

- **contaminant majeur** :

Ces produits peuvent engendrer également des effets indésirables mais à dose plus élevée. Plus particulièrement, ce sont des produits susceptibles de provoquer des interactions médicamenteuses.

- **contaminant mineur** : substance dénuée de toxicité, n'altérant pas les caractéristiques, ni la stabilité du médicament.

II. 4. 2. 2 Les vecteurs

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

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

II. 4. 2. 3 Les récepteurs

De la même manière que les sources peuvent se distinguer par leur pouvoir contaminant, les récepteurs peuvent se distinguer par leur sensibilité à la contamination :

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

Les efforts et les moyens à déployer pour maîtriser la contamination croisée sont fonction du niveau de garantie de non-contamination recherchée. Une des premières étapes pour analyser le risque de contamination croisée est donc de procéder à l'étude des caractéristiques des produits manipulés sur le site industriel.

II. 4. 3 Conséquences d'un cas de contamination croisée sur la santé publique et sur l'entreprise

II. 4. 3. 1 Santé publique

Les conséquences sanitaires d'une contamination croisée prennent effet lorsque le médicament est libéré dans son circuit de distribution (hôpitaux, pharmacies d'officine, patients). La gravité des conséquences dépend alors du moment auquel on détectera le cas de contamination croisée.

- Effets sur la santé

Pour le patient, un médicament doit garantir qualité, sécurité et efficacité. La contamination croisée entraîne une modification du niveau de qualité du produit et donc peut avoir un impact sur la sécurité du patient en déclenchant une erreur thérapeutique. Ce défaut peut se traduire dans certaines conditions, selon le taux de contaminant transféré par:

- Une altération de l'effet pharmacologique prévu (diminution ou augmentation de l'effet),
- l'apparition d'un effet pharmacologique ou toxique indésirable,
- une sensibilisation (allergie)
- une modification de la stabilité.[24]

Aucun de ces phénomènes n'est acceptable car les conséquences peuvent aller jusqu'à la mort du patient (exemple d'un choc anaphylactique – réaction allergique grave).

- Critères de gravité

Les conséquences sur la santé des patients peuvent être désastreuses selon la nature des produits, la voie d'administration et la durée du traitement. L'industrie pharmaceutique doit prendre en compte ces facteurs dans son analyse de risque de contamination croisée.

Les médicaments à risque majeur en cas de contamination croisée sont les médicaments injectables et les médicaments administrés à fortes doses ou pendant une longue période .[23]

Des orientations sont données par le guide des BPF (chapitre 5.18). Il y a lieu de prendre en compte :

- la nature du produit

L'importance du risque varie selon le type de contaminant et du produit contaminé. Il faut considérer les classes thérapeutiques ou pharmacologiques des médicaments fabriqués sur le site. Parmi les contaminants les plus dangereux, on cite les substances hautement sensibilisantes, les préparations biologiques contenant des organismes vivants (vaccins), certaines hormones, les cytotoxiques ou d'autres médicaments hautement actifs.

- la voie d'administration :

L'effet d'une contamination croisée est majoré pour la voie injectable.

-la durée du traitement :

L'effet est à priori plus important pour les traitements de longue période.

L'effet dose est un autre élément à considérer ; deux cas sont à envisager : soit le produit contaminant est hautement actif, soit le produit contaminé est administré à forte dose (nombre de prises journalières important, masse unitaire de prise importante).

II. 4. 3. 2 Entreprise

La contamination croisée est la plus redoutée par les industriels. Les retombées d'une telle contamination sont de type sanitaire et économique. Sans oublier la perte de crédibilité de l'industrie pharmaceutique concernée aux yeux des autorités responsables de la santé publique.

Les conséquences occasionnées dépendent du type de contamination croisée, et du moment de sa détection.

- Défaut qualité

Un médicament victime d'une contamination croisée est une non-conformité aux spécifications décrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. L'industriel peut recevoir une réclamation de la part de l'utilisateur.

Selon la gravité des conséquences, l'industrie doit le signaler à l'agence du médicament. Seuls sont déclarés à l'ANSM les défauts qualitatifs significatifs susceptibles d'avoir des conséquences pour la santé ou la sécurité des patients (par exemple : effets secondaires/indésirables, toxicité éventuelle, remise en cause de l'efficacité du traitement, erreur d'administration, identification ou traçabilité du produit ...).

- Rappels de lot

Les contaminations, en général, sont l'une des principales causes de rappel de lots. Lorsqu'un médicament est sur le marché et qu'il a été le fruit d'une contamination croisée, l'industrie pharmaceutique, en accord avec l'agence du médicament, retire immédiatement le lot du marché afin de ne pas disséminer le risque à grande échelle.

- Pertes économiques

Plus une erreur arrive au terme du processus, plus elle coûte cher. A l'inverse, une détection précoce limite le coût de la non-qualité. la société a mis en place des contrôles à chaque étape de la vie du médicament pour détecter les anomalies.

Si la contamination croisée a lieu sur un produit et est repérée immédiatement en atelier sur le site, alors l'impact financier et médiatique sera faible (mise en rejet). Il sera plus élevé si elle est repérée au contrôle, le produit sorti de l'atelier ; et critique lors des essais finaux.

Les pertes engendrées par une contamination croisée détectée une fois le lot de médicament commercialisé sont considérables (frais de retrait de lot, d'enquête, ...). Dans certains cas graves, le laboratoire pharmaceutique doit dédommager les patients victimes de l'erreur thérapeutique et détruire tous les lots de médicaments mis en cause.

- Temps et moyens mis en œuvre

Une contamination croisée est lourde de conséquences, financièrement et en termes de temps passé à enquêter. A partir du moment où l'on détecte une contamination croisée, une enquête va être initiée afin de déterminer la cause et d'identifier les lots impactés. Cela va impliquer une équipe opérationnelle (services assurance qualité, production, maintenance, ...) qui se consacre à l'investigation et non plus à ses activités quotidiennes. Si l'anomalie est détectée en cours de production. A ce moment, la ligne de production est arrêtée momentanément jusqu'à résolution du problème ; c'est un retard qui va s'accumuler sur le planning de production. Le retraitement du lot mobilisera les opérateurs, et peut durer plusieurs jours en fonction de la taille du lot à retraiter/déconditionner.

Cette enquête et ce retraitement sont des activités sans valeurs ajoutées, imposées à l'entreprise qui doit déployer les moyens nécessaires pour traiter l'anomalie en situation d'urgence.

Chapitre III : Les Déviation

III. 1 Introduction

Lors de la mise en place d'une ligne de production ou d'un processus, une analyse de risques doit être effectuée pour anticiper tout problème affectant la qualité du produit fini. Cependant, il est difficile de prévoir tout ce qui peut se passer lors de la production de produits pharmaceutiques. Les risques liés au personnel, à l'équipement, à l'environnement, aux matières premières ou aux processus entraînent souvent des différences ou des écarts et peuvent affecter la qualité du produit.

De nombreux termes et expressions apparaissent aujourd'hui dans les systèmes de management de la qualité pour exprimer des écarts qualité, tels que : écart, événement, événement indésirable, exception, problème inattendu, non-conformité majeure, non-conformité mineure, remarque, erreur, échec, notification qualité, écart qualité, etc.

III. 1. 1 Définition du déviation

Une déviation qualité est un écart imprévu d'une procédure, d'un document écrit, ou un standard établi pendant une étape de fabrication ou de contrôle. Il peut s'agir aussi d'une non-conformité à des spécifications approuvées ou toute défaillance de systèmes relatifs aux BPFs. Les déviations sont évaluées selon l'écart à la conformité et/ou au risque qu'elles présentent pour la santé du patient et/ou les exigences des autorités réglementaires. A titre d'exemples :

- tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures,
- tout écart significatif par rapport au rendement attendu,
- tout écart dans le procédé et tous les défauts observés dans le produit,
- tout résultat hors normes,
- non-respect des BPFs.

Une déviation est un événement ponctuel, imprévu et limité dans le temps. Elle doit être déclarée pendant ou immédiatement après son apparition. A chaque fois qu'une déviation survient, elle peut générer la mise en place d'actions curatives, correctives et préventives (CAPAs).

Il faut toujours s'assurer que les déviations par rapport aux procédures, aux spécifications, aux dossiers d'enregistrement et autres instructions écrites, sont rapidement et correctement reportées, investiguées, évaluées et approuvées.

III. 1. 2 Contexte réglementaire

GMPs Européenne et BPFs :

Les déviations qualité sont abordées à plusieurs reprises dans le guide des BPFs.

Il est stipulé dans le **chapitre 1** des BPFs (système qualité pharmaceutique), qu'un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicament doit garantir que :

Point 1.4 (ix) « Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en considération pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations, et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter de potentielles déviations dans le futur » ;

Point 1.4 (xiv) « Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produits et d'autres problèmes. Ceci peut être déterminé en utilisant les principes de la gestion du risque qualité.

Dans le cas où la véritable cause principale du problème ne peut être déterminée, l'attention doit être portée sur l'identification de la(les) cause(s) la(les) plus probable(s) en vue de la(les) traiter.

Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant la cause, cet état de fait doit être justifié après avoir pris soin de s'assurer que des erreurs ou les problèmes liés au procédé, aux procédures, ou au système n'ont pas été négligés.

Des actions correctives et/ou préventives (CAPAs) appropriées doivent être identifiées et décidées en réponse aux investigations ».

Point 1.8 (vii) « Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillée et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées ».[25]

Point 1.9 contrôle de la qualité (iv) « Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement prouvant que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées »

Et dans le **chapitre 6** (Contrôle qualité) :

Point 6.9 (iv) « une procédure d'investigation des résultats hors spécifications et des résultats hors tendances » doit être facilement disponible.[25]

cGMP 21 CFR Part 211 :

Les **cGMP américaines** sont des normes de qualité encadrant les bonnes pratiques de fabrication imposées par la Food and Drug Administration ou FDA (Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments) et qui sont représentées par le titre 21 du code de la réglementation fédérale (CFR) de la FDA dans sa partie 211 relative aux produits pharmaceutiques. Les cGMP sont équivalentes aux BPFs françaises / GMPs européennes.

Les déviations ont été aussi abordées dans certains chapitres de cGMP dans les paragraphes suivants :

§ **211.100 (Written procedures; deviations)** “Written production and process control procedures shall be followed in the execution of the various production and process control functions and shall be documented at the time of performance. Any deviation from the written procedures shall be recorded and justified”.

§ **211.160 (laboratory controls, general requirements)** “Any deviation from the written specifications, standards, sampling plans, test procedures, or other laboratory control mechanisms shall be recorded and justified”. [26]

III. 1. 3 Notification de la déviation

Tous les écarts ou les événements qui peuvent survenir au cours de la production ne mènent pas toujours à l'ouverture d'une déviation, et des critères d'évaluation sont pris en compte afin de statuer sur la nature de l'écart.

L'évaluation de l'impact d'un écart ou d'un événement est l'évaluation des conséquences potentielles sur la qualité d'un lot, d'un équipement ou d'un procédé. Elle se fait au plus proche de la survenue de l'écart et doit conduire à statuer sur la suite des événements :

Un écart sans impact qualité : est défini comme tel quand on peut exclure avec certitude que cet écart affecte la qualité d'un produit ou son environnement de production, quand l'origine de l'incident est connue et immédiatement supprimée à l'aide des actions correctrices et quand cet écart est ponctuel. Dans le cas où ces trois conditions sont réunies, cet écart ne mène pas à l'initiation d'une déviation mais il doit être tracé dans les données brutes (le dossier de lot du produit ou la documentation associée à un équipement par exemple).

Un écart avec impact qualité potentiel (= Déviation) : s'il manque une des trois conditions précédentes, la déviation doit être initiée et le processus déviation/CAPAs doit être déclenché.[27]

III .2 Classification des déviations [28]

III. 2. 1 Classification par sujet

Analytique : déviation survenue lors d'une analyse.

In-process : déviation détectée lors d'une des étapes du procédé de fabrication.

Intrants : déviations observées dans les matières premières et les articles de conditionnement.

Stabilité : déviations déterminées à la suite d'étude de stabilité des produits finis ou matières premières.

Documentation : tout écart signalé pour le contenu, version, copie ou mise à jours de la documentation approuvée au niveau du site.

Préventif : l'étude a débutée en fonction des hypothèses de risque avant toute déviation.

Réception : non-conformité signalée lors de la réception des intrants ou des analyses avant libération ayant pour cause le fournisseur.

Stockage : écarts déterminés lors du l'entrepôt des intrants, matériels ou autres.

Technique : écarts constatés dans le matériel et l'équipement mécaniques.

Validation : Déviations déterminées lors de la validation ou revalidation d'un procédé.

Qualification : Déviations déterminées lors de la qualification des équipements.

Système d'information : écarts observés dans le système d'information.

Calibration : Écarts déterminés dans les résultats des étalonnages vérification ou lors du processus d'étalonnage des équipements de mesures.

Produit : Tout résultat de l'analyse des produits et produits semi-finis étant hors limites et d'autres écarts déterminés pour avoir un impact sur le produit sont évalués dans cette classe

III. 2. 2 Classification par type

Main d'œuvre : la déviation est causée en raison de toute action incomplète et/ou d'erreur lors de l'application.

Les écarts dans la mise en œuvre découlant de l'erreur, "formation du personnel" est généralement la mesure d'urgence à prendre.

Matériel : Des erreurs peuvent survenir dans de tels écarts si l'équipement ne remplit pas les conditions requises. Ces types d'écarts proviennent de la conception, l'installation application

Méthode : Dans ce type d'écarts, la raison de l'erreur est qu'aucun système n'est déterminé pour empêcher l'erreur ou que le système actuel utilisé n'est pas suffisant.

Matière : Ce sont les écarts constatés pour tout intrant lors de la réception, contrôle avant libération, au niveau de la pesée ou avant utilisation pour la fabrication.

Milieu : Environnement physique ou les éléments externes qui influencent les conditions de production du produit (la chaleur, le froid, les variations de température, le bruit, lumière, poussière, localisation signalétique...etc.)

III. 2. 3 Classification selon la criticité

Déviations Mineures : lorsque la déviation n'affecte aucun attribut de qualité, paramètre de processus critique ou équipement ou instrument critique pour le processus ou Le contrôle, il serait classé comme mineur et traité comme tel par la procédure applicable sur le site.

Déviations Majeures : lorsque la déviation affecte un attribut de qualité, paramètre de processus critique ou équipement ou instrument critique pour le processus ou le contrôle, dont l'impact négatif sur les patients (ou personnel/ environnement) est improbable, l'écart est classé comme majeur nécessitant une action immédiate, une investigation, et une documentation telle qu'elle est indiquée dans SOP approprié.

Déviations critiques : lorsque la déviation affecte un attribut de qualité, paramètre de processus critique ou équipement ou instrument critique pour le processus ou le contrôle, dont l'impact négatif sur les patients (ou personnel/ environnement) est hautement probable, y compris une situation menaçant la durée de vie d'un produit sur le marché (quand les produits ne sont pas sous le contrôle du site de fabrication), l'écart est classé comme critique

nécessitant une action immédiate une investigation, et une documentation telle qu'elle est indiquée dans SOP approprié.

Il peut s'agir, d'une part, de déviations internes comme les déviations qualité internes à proprement parler ou toute remarque issue d'audits internes. D'autre part, on distingue les déviations externes qui concernent les réclamations ou toute remarque issue des inspections des autorités.

Parmi l'ensemble des déviations enregistrées sur un site, les déviations qualité sont, en général, les plus courantes.

Une déviation qualité est un écart imprévu d'une procédure ou d'un document écrit, pendant une étape de fabrication ou de contrôle. Il peut s'agir aussi d'une non-conformité à des spécifications approuvées ou toute défaillance de systèmes relatifs aux BPF. Les déviations sont évaluées selon l'écart à la conformité et / ou au risque qu'elles présentent pour la santé du patient et / ou les exigences des autorités réglementaires.

III. 3 Les étapes de la gestion d'une déviation [29]

La gestion d'une déviation se fait en plusieurs étapes :

- Détection du problème
- Description du problème
- Analyse des écarts
- Identification des causes potentielles
- Identification de la cause racine
- Décision qualité
- Définition de la solution la plus adaptée
- Mise en œuvre de la solution
- Suivi de l'efficacité de la solution

III.4 Définition CAPA (Corrective and preventive action)

Les actions correctives interviennent dans un processus correctif qui consiste à résoudre des problèmes et éviter qu'ils ne réapparaissent alors que les actions préventives interviennent dans un processus d'analyse des risques qui consiste à éviter que les problèmes ne surviennent

III. 4. 1 Les mesures correctives

Les actions correctives sont définies dans la norme ISO 9001 (au chapitre 8.5.2) comme « *des mesures prises pour éliminer la cause d'une non-conformité détectée* » et note que des actions correctives sont prises pour éviter la récurrence. La norme ISO 9001 souligne également que les actions correctives diffèrent des actions de correction.

En effet, la correction est définie dans la norme ISO 9001 (au chapitre 8.3) comme une « *action visant à éliminer une non-conformité détectée* ». En d'autres termes, il s'agit de corriger, de « soigner » tout problème rencontré.

III. 4. 2 Les mesures préventives

Les actions préventives sont, quant à elles, définies dans la norme ISO 9001 (au chapitre 8.5.3) comme « *des mesures prises pour éliminer les causes potentielles d'une non-conformité* ». La norme ISO 9001 distingue l'action préventive de l'action corrective en notant que « des actions préventives sont prises pour prévenir l'apparition d'une non-conformité », par opposition à la récurrence qui caractérise l'action corrective.

Les actions préventives sont, de plus, l'aboutissement de tout système de management. Elles s'intègrent dans l'évaluation et la prévention du risque et donc dans l'amélioration continue des performances. Il est d'ailleurs possible de démontrer la maturité d'un système de management en rapportant le nombre d'actions préventives au nombre d'actions correctives. Le but étant que l'entreprise prévienne plus qu'elle ne guérisse

**Chapitre IV : Le processus de
gestion des déviations / CAPAs et les
outils qualité associés**

Dans le système qualité pharmaceutique, des procédures, des protocoles et des rapports écrits, ainsi que, le cas échéant, les enregistrements des actions décidées ou des conclusions doivent être établis pour les investigations des déviations et des non-conformités.

Le processus de gestion d'une déviation et le processus de gestion des CAPAs sont deux processus très imbriqués dans le système qualité pharmaceutique. Le processus global (déviation/CAPAs) peut se dérouler en plusieurs étapes ou plusieurs sous-processus :

Sous-processus Initiation de la déviation

- Déclaration et description de la déviation (détection de la déviation).
- Action correctrices immédiates.
- Cotation et classification initiale de la déviation (priorisation).

Sous-processus Investigation

- Recherches des causes à l'origine du problème (Root Cause analysis : **RCA**)
- Analyse de l'étendue de la déviation et analyse d'impact
- Classification finale et évaluation de la déviation.

Sous-processus CAPAs

- Recherche des solutions possibles du problème
- Choix de la solution la plus adaptée
- Mise en œuvre de la solution
- Mesure de l'efficacité de la solution

IV. 1 Sous-processus Initiation de la déviation

La démarche de détection d'une déviation consiste, pour tout employé, à informer son responsable et l'Assurance Qualité lorsqu'il détecte un incident pouvant avoir un impact sur la qualité du produit, sur la conformité aux exigences réglementaires ou sur le respect des BPFs.

Toute personne qui détecte une déviation doit la déclarer *via* une procédure formulaire ou *via* un logiciel informatique préalablement validé. Sur le formulaire, le détecteur ou l'observateur doit donner le plus de renseignements possibles sur la déviation.

IV. 1. 1 Déclaration d'une déviation, rôles et responsabilités

a) Qui déclare la déviation ?

Il s'agit de la personne détectant la déviation à n'importe quel moment d'un processus de fabrication, d'un contrôle ou d'une toute autre activité liée aux BPFs.

Après avoir détecté une déviation, cette personne :

- Agit, prend les actions immédiates : pour sécuriser le procédé et / ou le produit et éviter la propagation du problème (par exemple arrêt de la ligne de production, isolement et identification de la partie concernée du lot). Cela peut être fait après ou dans le même temps de la notification de la déviation au responsable.

- Informe son responsable d'équipe ou son supérieur hiérarchique,

- Documente la déviation grâce au formulaire papier ou informatique,

- Identifie et conserve toutes preuves ou informations liées à l'incident : cela peut être des échantillons, des graphiques, des documents (photocopie des pages du dossier de lot ou du cahier de route concernées par l'incident) ou tout autre élément pouvant servir à l'identification du problème, la recherche de l'origine et l'évaluation de l'incident.[30]

b) Le responsable d'équipe

Les déviations qualité étant détectées en général par les opérateurs en production ou au cours du contrôle, une vision globale de l'incident est nécessaire pour évaluer l'impact. Le responsable d'équipe va orienter la démarche de la façon suivante :

- Il informe l'Assurance Qualité de la détection de la déviation.

- Il vérifie que la déviation est correctement décrite et documentée (présence de toutes les informations nécessaires à la compréhension du problème et à la prise de décision). Dans le cas contraire, il décrit et documente la déviation avec le détecteur.

- Il intervient pour compléter les actions correctrices immédiates.

- Il vérifie également la concordance avec les documents suivants : le dossier de lot, le cahier de route, et les formulaires d'enregistrement des données brutes (les résultats et les mesures).[30]

c) L'assurance qualité

L'assurance qualité est en charge d'évaluer la déviation au vue des données présentes. Cette évaluation doit amener à un choix en fonction de la criticité du problème

L'Assurance Qualité, en accord avec les différentes personnes présentes au cours de l'évaluation, désigne le score de la déviation, une personne ou un groupe d'investigateurs pour la déviation, ainsi qu'un approbateur de la déviation (l'Assurance Qualité est le service responsable pour approuver les déviations).[30]

IV. 1. 2 Les actions correctrices immédiates

L'initiation d'une déviation, doit aussi décrire les actions correctrices mise en place pour s'assurer que la déviation est maîtrisée.[30]

IV. 1. 3 Cotation et classification initiale de la déviation

Après sa déclaration, une déviation doit être évaluée le plus rapidement possible (dans un délai de 48h au maximum) par la personne ou le service détecteur et en collaboration avec l'Assurance Qualité.

La cotation des déviations permet de déterminer leur criticité (le niveau de risque des déviations). Elle est définie à l'aide de matrices ou de scores prenant en compte la sévérité de l'impact (sa gravité) et l'occurrence (fréquence ou la probabilité d'apparition) de l'évènement. Le **Tableau 1** donne un modèle de cotation d'une déviation selon les deux critères : gravité et occurrence.

La déviation peut être cotée une première fois (évaluation préliminaire) au moment où l'incident survient, c'est-à-dire avant toute investigation ou de mise en place d'une action corrective. Cette première cotation correspond généralement au « Worst case » ou « le pire des cas ».

L'objectif de cette évaluation préliminaire est de prendre la mesure de la déviation (apprécier le niveau de risque d'une déviation) et standardiser la prise de décision

Tableau 1 Modèle de matrice détermination de la criticité.

			Occurrence			
			Très Rare	Rare	Occasionnel	Fréquent
			1	2	3	4
Impact (Sévérité)	Faible	1	1	2	3	4
	Modéré	4	4	8	12	16
	Grave	8	8	16	24	32
	Très Grave	16	1	32	48	64
			6			

Le niveau de risque d'une déviation est le score obtenu du produit :

$$\text{Sévérité (gravité)} \times \text{Occurrence.}$$

Ce score est comparé à des échelons de RPN (*Risk Priority Number*) afin de classer les déviations selon des degrés de criticité.

Tableau 2 Echelle de criticité d'une déviation

RPN	
$1 < \text{Criticité} \leq 16$	Déviations Mineures
$16 < \text{Criticité} \leq 32$	Déviations Majeures
$32 < \text{Criticité} \leq 64$	Déviations Critiques

Ces Tableaux 1 et 2 sont donnés à titre d'exemple, d'autres critères peuvent être aussi pris en compte pour la cotation des déviations, par exemple la détectabilité, la connaissance des causes, etc....

Des échelles de sévérité (gravité) et de fréquence sont données à titre d'exemple dans **les Annexes 1 et 2**.

La cotation initiale d'une déviation permet non seulement d'évaluer le risque (criticité de la déviation) mais aussi d'évaluer les efforts consacrés à chaque catégorie de risque (investigation approfondie ou simple décision sur la mise en place des CAPAs) : le traitement d'une déviation mineure sans impact ou avec un impact faible sur le produit ne nécessite pas le même degré d'effort consacré pour le traitement d'une déviation critique avec un impact grave ou très grave sur la qualité du produit.

IV. 2 Sous-processus Investigation, méthodologie et les outils qualité

L'investigation est une enquête suivie pour délimiter la déviation relevée et déterminer les causes racines ou les causes les plus probables à l'origine de cette déviation.

En premier lieu, pour clairement identifier le problème, il convient de recueillir les faits qui permettent de décrire clairement la situation. Ensuite, vient la recherche des causes potentielles qui ont contribué à créer cette déviation.

Puis, vient l'étape qui permet d'éliminer certaines causes potentielles pour lesquelles il y a la preuve que celles-ci ne peuvent pas être retenues: vérification des documents de traçabilité, réalisation des tests (contrôles d'équipements, contrôles sur le produit, des challenges tests) et/ou les interviews de personnes. Seules les causes probables sont retenues et sont alors approfondies pour trouver la cause racine. La cause racine ou la Root Cause est la cause la plus profonde à l'origine d'une déviation dont la correction permet de prévenir la réapparition du problème.

Il n'est pas toujours évident de trouver la cause racine d'une déviation. Dans ce cas-là, la ou les causes les plus probables doivent être identifiées.

Une fois les causes racines ou les causes les plus probables identifiées, des actions correctives et/ou préventives (CAPAs) sont à mettre en place afin d'éliminer ces causes et éviter qu'elles ne se reproduisent dans le temps.

Enfin, concernant l'évaluation de l'impact et la catégorisation finale de la déviation, il est nécessaire de déterminer le périmètre de la déviation c'est-à-dire sa conséquence sur le produit et/ou le système impacté, sa récurrence, les risques pour le patient, les conséquences réglementaires et les effets sur l'organisation du service.

L'importance des problèmes rencontrés sont variables. Certains ont des causes et des solutions évidentes tandis que d'autres sont complexes et exigent de suivre une méthodologie de résolution de problèmes ainsi qu'une utilisation des outils d'aide à l'investigation.

Comme les problématiques sont variées, les méthodologies d'investigation ne sont pas uniques. Néanmoins, parmi les méthodes qui ont démontré leur efficacité dans la résolution des problèmes et qui semblent les plus adaptées au processus déviation/CAPAs, nous pouvons citer la méthodologie du **DMAIC** (**D**efine, **M**esure, **A**nalyze and **C**ontrol).

La **DMAIC** est liée à la méthode Six Sigma, créée et déposée par l'entreprise Motorola en 1980. Il s'agit d'une méthode d'investigation expérimentale, analytique et scientifique. C'est une méthode de résolution de problème en cinq étapes :

Définir : consiste à déterminer les contours du problème pour limiter la dispersion.

Mesurer : consiste à collecter les informations, les faits et mieux identifier les zones critiques.

Analyser : il s'agit de distinguer l'essentiel du secondaire parmi l'ensemble des informations rassemblées afin de concentrer les efforts sur les causes réellement probables du problème et les facteurs influents.

Améliorer (Innover) : il s'agit d'instaurer des solutions pour éliminer la(les) cause(s) plus probable(s) et revenir dans les limites définies.

Maitriser (Mesurer) : consiste à mesurer l'efficacité des solutions mises en place.[31]

Le sous-processus investigation pour la recherche des causes racines **Root Cause Analysis RCA** (Définir, Mesurer, Analyser) et le sous-processus **CAPAs** (Innover et Contrôler) peuvent s'intégrer dans une démarche **DMAIC**, telle que présentée dans la **Figure 11**.

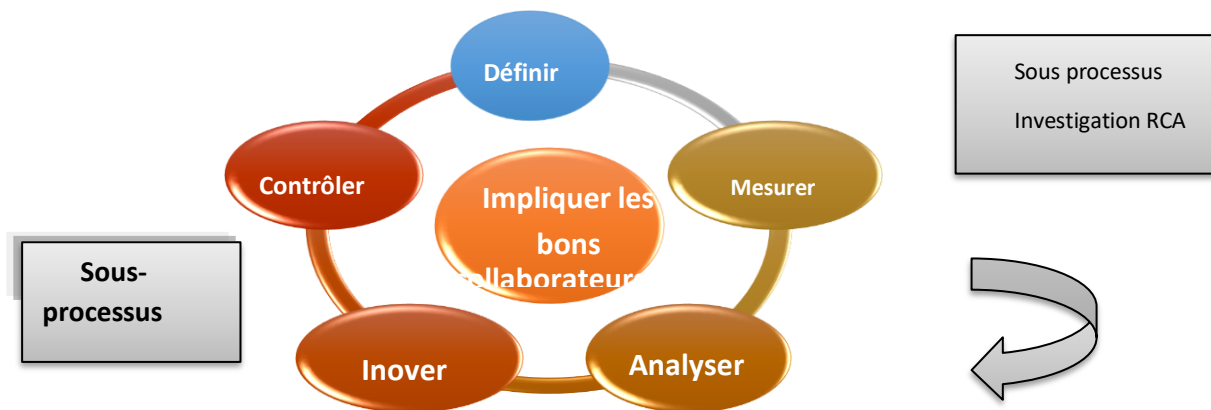


Figure 11 : Démarche DMAIC dans l'investigation des déviations et la mise en place des CAPAs

A chaque étape, un certain nombre d'outils sont utilisés afin de mettre en lumière les causes d'une déviation ainsi que les solutions pour éliminer ces causes. Ces outils seront présentés dans la suite de ce chapitre en fonction de chaque étape.

La déviation sera cotée une seconde fois (évaluation finale) au moment de la conclusion de l'investigation. Cette évaluation est obligatoire pour permettre la libération du(des) produit(s) concerné(s). Elle prend en compte la mise en place des actions curatives et correctrices (si applicable). Cette cotation finale est effectuée une fois les étapes d'investigation complétées et les CAPAs définies. Le choix de la sévérité réelle doit être expliqué dans la conclusion. L'évaluation finale ne peut être réalisée que par l'Assurance Qualité.

L'Assurance Qualité peut évaluer aussi si d'autres lots ou équipements sont impactés, comme l'utilisation des articles de conditionnement concernés par la déviation pour d'autres lots, une déviation apparue sur un lot appartenant à une campagne analytique ou une campagne de production.

IV. 2. 1 La recherche des causes (RCA)

IV. 2. 1. 1 Définir le problème

Cette première étape dans la démarche **DMAIC** du **RCA** consiste à décrire (**Définir**) clairement le problème rencontré. Elle permet rapidement de définir le périmètre de l'impact (autres lots, produits, équipements ou systèmes potentiellement impactés) et fournit une base solide structurant la suite de l'investigation. En cas de déviation détectée pendant la production, cette étape consiste à reprendre le formulaire de déclaration de la déviation et à compléter, si nécessaire, les informations s'y trouvant. Elle doit aussi permettre de constituer l'équipe ou le groupe d'investigation.

L'outil qualité type utilisé pour cette première étape est le QQQQCCP.

IV. 2. 1. 1. 1 QQQQCP

« Le terme QQQQCCP (Qui, quoi, où, quand, comment, combien et pourquoi) provient du latin « Quis, quid, ubi, quibus, auxiliis, cur, quomodo, quando » phrase célèbre de Quintilien, rhéteur du Ier siècle après JC et auteur de l'Institution oratoire, ouvrage marquant de la rhétorique».

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

Cet acronyme correspond aux initiales des questions auxquelles on doit répondre :

Qui ? Qui a constaté le problème ? Qui fait quoi ? Qui est concerné ?

Quoi ? De quoi s'agit-il ? Qu'a-t-on observé ?

Où ? Où cela s'est-il produit (localisation géographique) ? Sur quel équipement ? A quelle place dans le processus ?

Quand ? Quand le problème a-t-il été découvert ? Depuis quand y a-t-il ce problème ?

Comment ? Comment s'est produit le problème ? Avec quoi ?

Pourquoi ? Dans quel but ?

Une variation de cette méthode existe, le QQQQCCP qui inclut une autre question : "Combien ?" qui fait référence à l'importance du problème. [32]

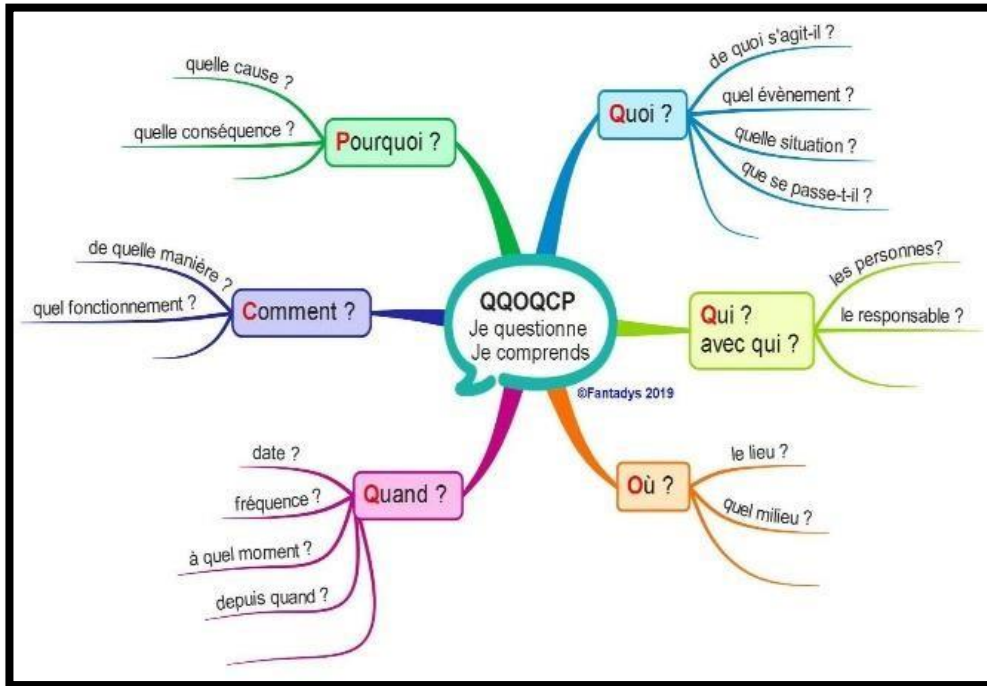


Figure 12 La méthode QQQQCP

IV. 2. 1. 2 La collecte des données

C'est l'étape (**Mesure**) de la démarche **DMAIC**. Il s'agit d'une part, de collecter les données de façon séparée afin d'identifier ce qui devrait normalement se passer sur le processus et d'autre part, collecter les données sur ce qui s'est réellement passé avant la détection de l'anomalie. Cette étape doit permettre à la fin de la collecte, de décrire précisément ce qui est survenu sur le processus.

Différents outils peuvent être utilisés, lors de cette étape, séparément ou de façon concomitante :

- Le Process Flow.
- Les interviews (Questionnaire terrain).
- Le Time Line.

IV. 2. 1. 2. 1 Le Process Flow

Aussi nommé cartographie des procédés, logigramme ou diagramme de flux, l'objectif de cet outil est de représenter le procédé de façon simple et claire. Il permet ainsi de visualiser l'enchaînement des étapes d'un processus.

Chaque étape est représentée par un symbole **Figure13.[32]**

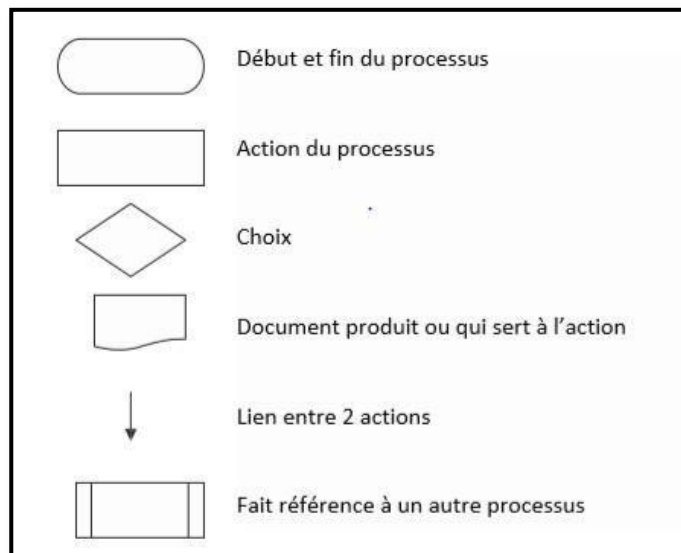


Figure 13 Les étapes d'un processus [32]

Pour pouvoir l'utiliser, il faut :

- Déterminer le périmètre à étudier (début et fin du périmètre).
- Déterminer toutes les étapes réelles en observant sur le terrain et non les étapes théoriques ou optimisées. Classifier les étapes dans l'ordre chronologique,
- Dessiner les Process Flow à l'aide de symboles appropriés, Tester le Process Flow pour vérifier s'il est complet.

Ce découpage du procédé en étapes facilite la vision globale du procédé et permet d'identifier l'étape où s'est produit l'incident. Deux Process Flow peuvent alors être rédigés :

- Qu'aurait-il dû se passer ? Que s'est-il passé ?
- Ils pourront être comparés dans l'analyse des écarts.

IV. 2. 1. 2. 2 Questionnaire

Le questionnaire est l'un des outils de base de la qualité. Il permet la collecte "sur le terrain" de toutes les informations nécessaires pour l'exploitation simple et rapide de celles-ci.

C'est un outil de diagnostic qui est élaboré en fonction du but recherché : recueil de données ou enquête.

Les questions ne doivent pas être ambiguës, la réponse attendue est :

- Une affirmation / une négation
- Une valeur, une observation
- Un choix parmi plusieurs propositions

IV. 2. 1. 2. 3 Time Line

Le Time Line ou historique des évènements est un outil visuel.

Sur une même page, on y retrouve l'ensemble des éléments contributifs à la survenue du problème. Ces éléments sont placés chronologiquement sur une ligne de temps.

Ce Time Line est incrémenté au fur et à mesure des interviews et des Gembas qui sont réalisés.[33]

Une notion essentielle ressort dans les données de sortie de l'étape de la collecte : l'évaluation de l'impact et l'étendue de la déviation. En effet, la collecte des données va montrer :

- Depuis quand cette anomalie est en cours ?
- Quels lots, équipements, produits sont impactés ?

IV. 2. 1. 3 L'analyse des écarts

Une analyse des écarts consiste à identifier et à documenter tous les points ou écarts existants.

Cette étape est réalisée en comparant les données de sortie de "Que se passe-t-il si le processus est suivi ?". "Qu'est-ce qui s'est passé?" ". Si le flux de processus a été exécuté, la comparaison peut mettre en évidence des différences.

Un outil peut être utilisé dans l'analyse des écarts : « Is / Is Not » ou « Est / N'est pas ». Présentées sous la forme d'un tableau simple, il est possible d'identifier des données clairement liées ou non aux événements trouvés.

À la fin de cette étape, l'équipe d'enquête doit être alignée pour considérer tous les points de divergence identifiés. Si nécessaire, la description de l'écart initial peut être redéfinie.

IV. 2. 1. 4 Identification des causes (recherche des causes probables)

C'est l'étape (**Analyse**) de la démarche **DMAIC**.

Cette étape consiste à reprendre l'ensemble des écarts identifiés lors de l'étape précédente (analyse des écarts entre « Qu'aurait-il dû se passer ? » et « Que s'est-il réellement passé ? ») et à les évaluer comme causes potentielles du problème. Pour cela, d'autres outils qualité sont utilisables, les plus connus sont :

- Le Brainstorming,
- Le diagramme d'Ishikawa.
- Le diagramme de PARETO

IV. 2. 1. 4. 1 Brainstorming

Aussi nommé remue-ménages, le brainstorming est une méthode collective de recueil d'idées sur un problème donné afin de faciliter la recherche des causes et / ou des solutions. C'est l'expression par un groupe de personnes d'un maximum d'idées ou d'opinions sur un sujet donné.

Il est utilisé pour obtenir le meilleur d'un groupe, chacun contribuant par l'apport d'idées différentes en fonction de ses connaissances (techniques, réglementaires) et de ses expériences.

Les deux principes de base du brainstorming sont la suspension du jugement et la recherche la plus étendue possible. Ces deux principes se traduisent par trois règles :

- Ne pas critiquer
- Rebondir sur les idées exprimées
- Chercher à obtenir le plus grand nombre d'idées possibles sans imposer ses idées.
- Les suggestions absurdes sont alors admises durant la phase de production et de stimulations mutuelles. En effet, les participants ayant une certaine réserve peuvent alors être incités à s'exprimer par la dynamique de la formule et les interventions de l'animateur. C'est pour cela que l'absence de critique doit être respectée. La suggestion d'idées sans aucun fondement réaliste, et le rythme sont des éléments vitaux pour la réussite du processus. [33]

Le brainstorming s'articule en 3 étapes :

Etape 1 : Organisation :

Tout d'abord, il faut constituer un groupe composé d'un animateur et de participants, ne dépassant pas une dizaine de membres. L'animateur définit et présente précisément le sujet pour lever toute ambiguïté et se consacrer à celui-ci.

Etape 2 : Réalisation :

Cette étape correspond à la collecte des idées, des réflexions ou des commentaires. Il existe deux approches possibles :

- Approche 1 : échange verbal, l'animateur écrit sur le tableau / écrit sur un post-it pour faciliter l'étape 3

- Approche 2 : chaque participant écrit ses idées en quelques minutes sur un post-it en un minimum de mots et en mettant un post-it par idée

Etape 3 : Exploitation :

Dans cette dernière étape, l'animateur avec l'aide de l'ensemble du groupe, doit reformuler, classer, et hiérarchiser les idées émises au cours de la séance sous forme synthétique. L'exploitation des idées peut se faire par thèmes émergents de la discussion ou par thèmes prédéterminés.

Le rôle de l'animateur est primordial ; en dirigeant les participants, il permet l'atteinte de l'objectif en garantissant le respect des règles

IV. 2. 1. 4. 2 Le diagramme d'Ishikawa

Le Dr Ichikawa était ingénieur chimiste japonais, professeur à l'Université de Tokyo et théoricien de la gestion de la qualité. Il travailla notamment sur l'implication de tout le personnel de l'entreprise dans la démarche qualité et la nécessité d'appliquer une démarche qualité à tous les processus de l'entreprise [34]

Ayant développé le diagramme qui porte son nom le « diagramme d'Ishikawa » Appelé aussi le diagramme en arrêtes de poisson ou diagramme cause-effet, c'est un outil graphique qui permet d'organiser toutes les causes possibles en vue d'identifier une ou des causes racines. Il permet alors d'identifier l'ensemble des causes possibles d'une déviation et d'écarter certaines causes en se basant sur des données factuelles.[33]

Ces causes sont regroupées par famille autour des 5M :

Main d'œuvre : exécutants, services

Matériels : équipements, machines, locaux

Milieu : environnement physique et humain, condition de travail, aspect relationnel

Matières : consommables, éléments à transformer dans le processus

Méthodes : correspond à la façon de faire (instructions, procédures)

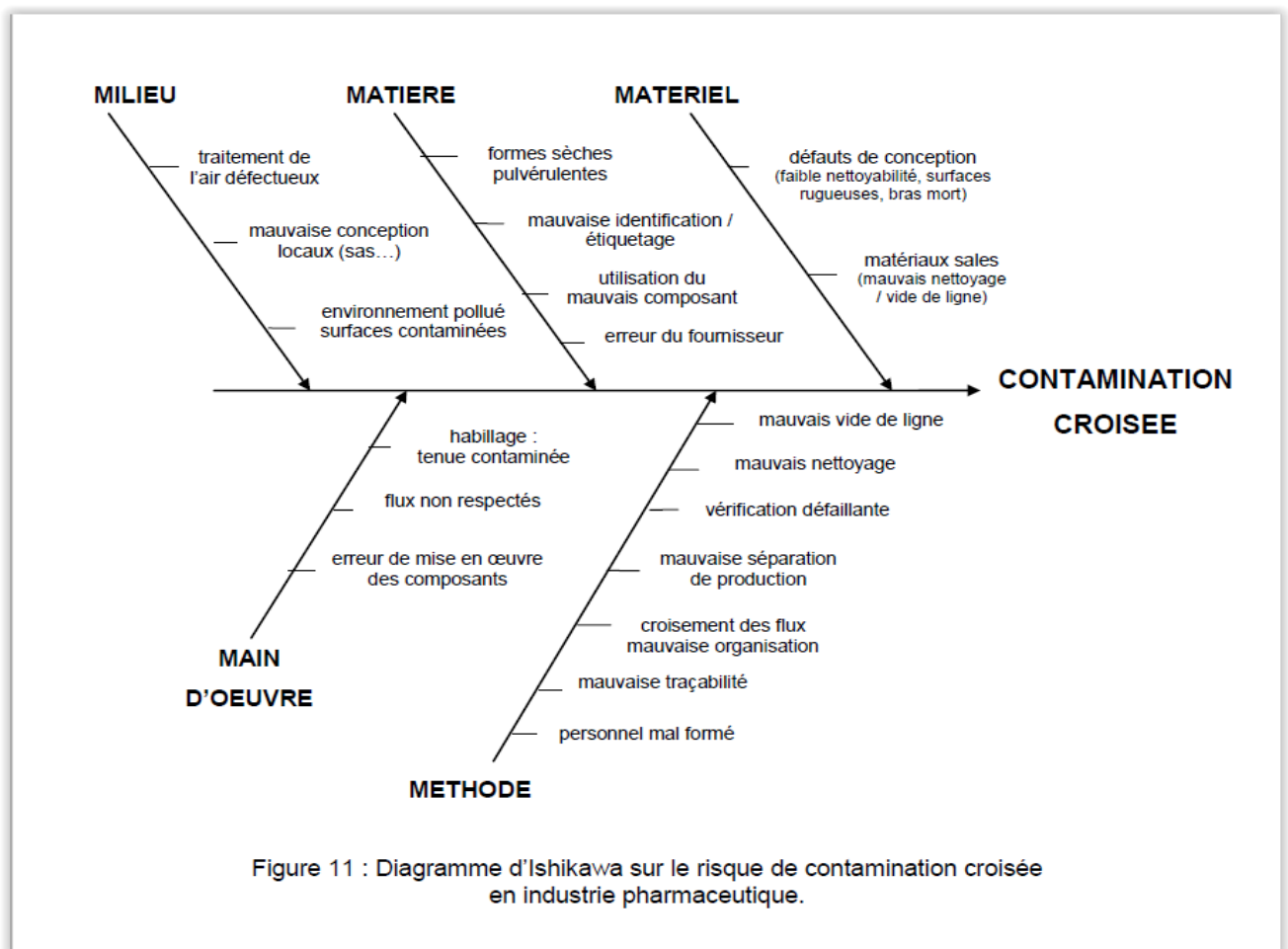


Figure 14 : diagramme d'Ishikawa [41]

A partir du problème observé (tête du poisson), elle permet de répondre à la question : quelles peuvent en être les causes ? Chaque réponse est ajoutée au diagramme selon le domaine concerné (arêtes du poisson). Pour chaque domaine, on peut identifier les sous-domaines correspondants au niveau de détail :

- Ligne centrale : effet
- Arêtes : cause principale

- Extensions : détails sur la cause

Cette méthode s'est développée en incluant d'autres critères : on parle de méthode 6M pour inclure la Monnaie et de méthode 7M pour le Management.

IV. 2. 1. 4. 3 Le diagramme de Pareto

Issu des analyses de l'économiste VILFREDO PARETO, cet outil est une représentation graphique de l'ensemble des causes liées à une même déviation afin de faire apparaître les causes les plus importantes. Il s'appuie sur la loi empirique des 80/20 : environ 20% des causes expliquent 80% du problème.

Son objectif est d'hierarchiser et de visualiser l'importance relative des différentes causes liées à une déviation pour les classer par ordre décroissant d'importance.

Il permet de faire un choix de priorités sur l'action à entreprendre pour résoudre le problème apparu sur un produit ou un procédé [35].

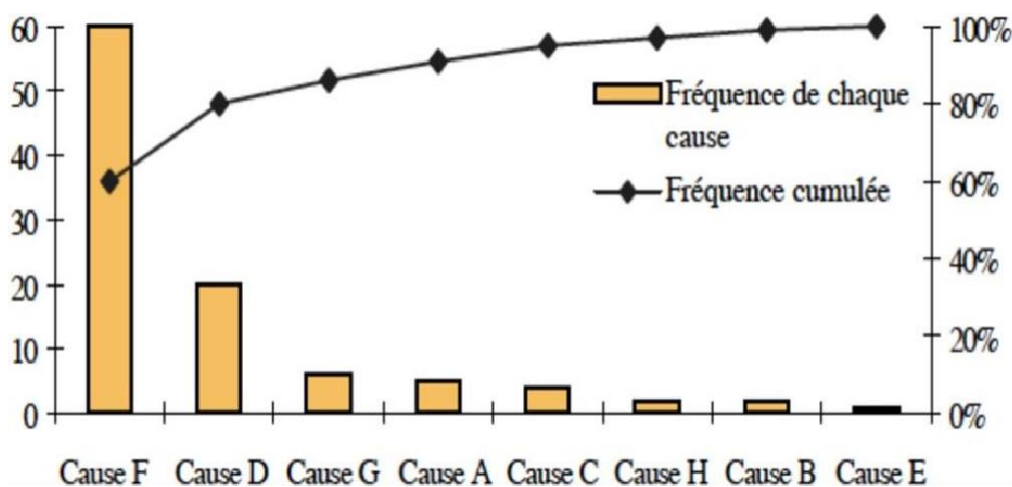


Figure 15 Schéma d'un diagramme de Pareto.[42]

IV. 2. 1. 5 La recherche de la cause racine

Chaque cause potentielle ou probable retenue doit être revue avec l'aide d'un outil approprié, le « 5 Pourquoi » pour définir les causes racines. La cause racine est la cause la plus profonde qui est à l'origine d'une déviation. En s'attaquant à la cause racine, on touche la source du problème.

Le « 5 Pourquoi » est un outil type qui consiste en la répétition de la même question

« pourquoi ? » et qui permet de dégager les causes racines d'un problème.

A partir du diagramme complété d'Ishikawa ou d'autres outils, se pose la question « pourquoi cette cause s'est-elle produite ? » pour chaque cause possible retenue et chaque cause notée. Bien souvent un problème donné provient de plusieurs causes.

La méthode des « 5 pourquoi » repose donc sur un questionnement systématique : il faut énoncer le problème en répondant à la première question commençant par Pourquoi, par exemple « Pourquoi ce phénomène est-il apparu ? », la réponse à ce premier « Pourquoi » est une cause symptomatique. Elle devient le nouveau problème à résoudre.

A partir de cette première réponse, il s'agit de reformuler une nouvelle question commençant par « Pourquoi », afin de trouver le pourquoi du pourquoi.

A travers chacune des réponses obtenues, nous remontons graduellement les causes symptomatiques pour mettre en évidence les causes fondamentales du phénomène observé

En pratique, le nombre de cinq « Pourquoi ? » n'est pas absolu et il peut parfois être suffisant de se poser trois ou quatre fois cette question pour trouver la cause racine, ou inversement, il peut être nécessaire d'aller au-delà de cinq pourquoi si la cause est difficile à déterminer.

De plus, l'utilisation de cette méthode peut mettre en évidence plusieurs causes racines pour un même problème [36].

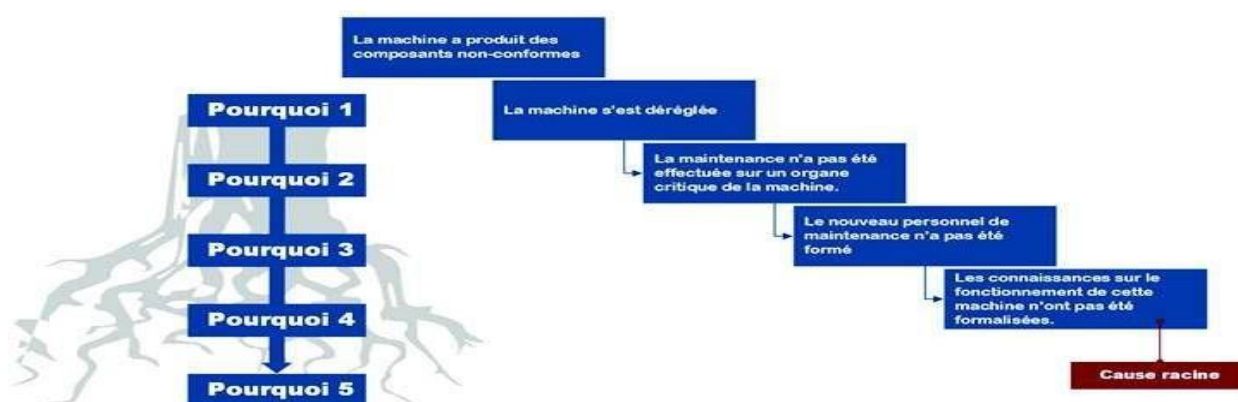


Figure 16 Exemple d'application de la méthode des « 5 pourquoi»[36]

L'ensemble des données recueillies lors de l'investigation doit être compilé dans un document. Des documents type peuvent être utilisés pour simplifier la rédaction du rapport. Un modèle d'une trame d'aide à l'investigation est présenté en **Annexe 3**.

IV. 2. 2 Analyse d'impact de la déviation

Correspond à la recherche de l'impact réel de la déviation sur la qualité du produit, la sécurité du patient ou l'état validé ou qualifié des équipements.

Le risque doit être identifié en prenant en compte les actions correctrices ou curatives (les actions immédiates) mises en place pour maîtriser la déviation (un tri, un nettoyage, un retraitement, une intervention maintenance sur un équipement, etc.).

L'analyse d'impact correspond à :

- Une identification des risques : quel est le risque réel de cette déviation sur la qualité du produit ?
- Des mesures mises en place pour la maîtrise du risque : quelles sont les actions correctrices ou curatives immédiates mises en place pour atténuer ou supprimer le risque ?
- Evaluation du contrôle du risque : les actions correctrices immédiates mises en place sont-elles suffisantes pour maîtriser le risque ?

A cette étape, des documents qualité peuvent être pris comme référence afin de mesurer l'impact, à savoir : les PQR (Product Quality Review ou la revue annuelle du produit), l'historique et la connaissance du produit, les analyses de risque, les rapports de validation, les études de stabilité, les certificats d'analyse des matières et/ou des produits, les fiches techniques d'une matière, d'un article de conditionnement ou d'un équipement, etc...

IV. 2. 3 Evaluation finale de la déviation

La classification ou la cotation finale de la déviation prend en compte les actions correctrices immédiates mises en place pour maîtriser le problème, l'étendue de la déviation, l'analyse d'impact ainsi que les éventuelles CAPAs à programmer.

La déviation peut être évaluée comme mineure, majeure ou critique.

L'évaluation finale doit statuer sur le devenir du (des) lot(s) (lot libéré ou refusé) et/ou le statut de l'équipement (qualifié, restriction d'utilisation, ou quarantaine).

A la suite de l'évaluation finale, la déviation peut être approuvée et clôturée par l'AQ.

IV. 3 Sous-processus CAPAs et les outils qualité associés

Un système de CAPAs, issu des investigations sur les écarts qualité et les non-conformités, doit être en place. Des actions correctives et/ou préventives appropriées doivent être

identifiées et appliquées systématiquement. Leur efficacité doit être surveillée et évaluée (revue d'efficacité), conformément aux principes de gestion du risque qualité.[37]

Une CAPA correspond aux étapes (**Innover**) pour la définition et l'implémentation des solutions et (**Contrôler**) pour la partie mesure de l'efficacité, de la démarche **DMAIC**.

La gestion des CAPAs est un processus faisant partie du système de gestion des non-conformités. Ainsi, il est interfacé avec de nombreux autres processus intervenant pour la détection et la formalisation des non-conformités.

Ces interfaces constituent l'Input du processus CAPAs, qui ne saurait exister en tant que processus indépendant. Les inputs à l'origine de déclenchement du processus CAPAs peuvent être :

- Déviation, réclamation, une non-conformité ;
- Audits, auto-inspections, ou les écarts suite aux inspections réglementaires ;
- Analyse de tendance suite à une analyse de performance de procédé, revue annuelle produit (PQR), ou autre raison d'amélioration continue.

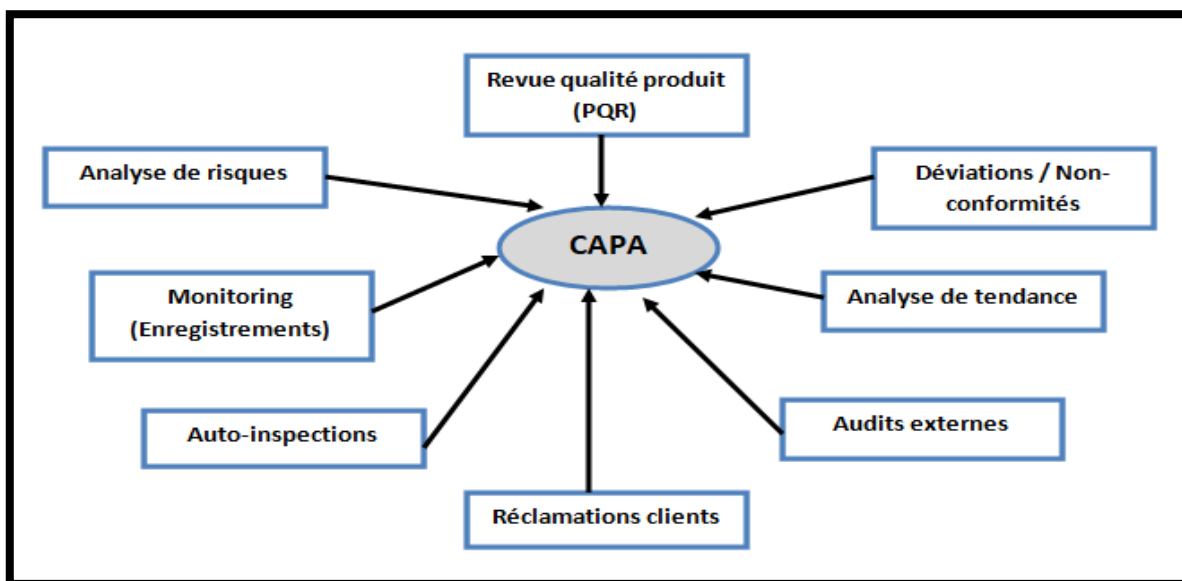


Figure 17 Les inputs du processus CAPAs

Le traitement de la déviation est certes utile puisqu'il permet d'évaluer l'impact sur le produit et de mettre en place des actions immédiates qui sont des actions prises rapidement pour sécuriser un produit. Néanmoins, ce traitement n'est pas nécessairement suffisant et il faut parfois agir plus en profondeur en mettant en place un plan d'action. Le plan d'action correspond à l'ensemble des CAPAs liées à une déviation et qui sont mises en place.

Il existe différents niveaux d'actions pour les CAPAs :

- **une correction** : action prise pour éliminer une non-conformité détectée
- **une action corrective** : action prise pour éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou une situation indésirable pour prévenir sa récurrence.
- **une action préventive** : action prise pour éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou une situation potentiellement indésirable pour prévenir son occurrence.

La recherche de CAPAs est fonction du niveau de la déviation, de l'existence d'actions similaires, des ressources et des difficultés de réalisation.[38.39]

3 étapes sont nécessaires pour la réalisation d'une CAPA issue d'un RCA. Ces étapes qui seront décrites par la suite, montrent la nécessité d'une coordination des différents acteurs.

IV. 3. 1 Définition de la solution la plus adaptée

Pour chaque cause identifiée, plusieurs solutions potentielles peuvent être développées. Le choix de la solution va directement jouer sur la suppression de la cause racine et donc mener à l'élimination de la réapparition de la déviation. Afin de définir la solution la plus adaptée, deux façons peuvent être employées :

- Le vote simple ou pondéré
- La matrice de compatibilité

Le vote simple ou pondéré

Le vote permet de déterminer l'ordre de priorité dans le traitement de dysfonctionnements ou le choix d'une solution à apporter par rapport à un problème donné.

Il existe 2 formes de votes :

*Le vote simple : une voix par participant, chaque membre de l'équipe émet une voix, cette méthode est généralement suffisante [35]

Tableau 3 Modèle de matrice de vote simple pour le choix d'une action

	Participant 1	Participant 2	Participant 3	Participant 4	Participant 5	Total
Solution 1	X	X			X	3
Solution 2				x		1
Solution 3			X			1

*Le vote pondéré : chacun vote individuellement en attribuant 3 points pour l'élément le plus important, 2 points pour celui qui vient en 2^{ème} position et 1 point pour la 3^{ème} position.

Le vote pondéré permet de mettre plus facilement en évidence la solution que le vote simple car il est plus discriminant et donc exacerbe les différences.

Le compte des points est fait sous la forme d'une matrice à 2 entrées (solution / participants). La solution retenue sera celle qui obtient le plus de points.

Tableau 4 Modèle de vote pondéré pour le choix d'une action

	Participant 1	Participant 2	Participant 3	Participant 4	Participant 5	Total
Solution 1	1	2	3	3	1	10
Solution 2	2	3	1	2	3	11
Solution 3	3	1	2	1	2	9

La matrice de compatibilité

Si la décision d'instauration d'un CAPA est dépendante d'un certain nombre de critères (exemples : délai, coût, main d'œuvre...), la matrice de compatibilité devra être utilisée.

Cet outil est une aide à la prise de décision qui se base sur des critères de choix. Lorsqu'une des solutions proposées est compatible avec le plus grand nombre de critères, c'est cette solution qui sera choisie prioritairement.[35]

Il est nécessaire de construire un tableau à double entrée avec :

- La liste des solutions ou les actions à comparer.
- La liste des critères de choix.

Dans chaque case de la matrice de compatibilité **Tableau 5**, on reporte en fonction de l'évaluation :

- Le signe « + » en cas de compatibilité avec le critère.
- Le signe « - » en cas d'incompatibilité avec le critère.
- Le signe « ? » s'il y a impossibilité d'évaluation.

Tableau 5 : Modèle de matrice de compatibilité pour le choix des CAPAs

	Main d'œuvre (≤ 2personnes)	Coût (< 3000€)	Délai (2 semaines)	Total
Solution 1	+	-	+	2
Solution 2	-	-	+	1
Solution 3	+	+	+	3

IV. 3. 2 La mise en œuvre de la solution

La mise en œuvre de la solution consiste en un suivi régulier de la mise en place des différentes actions qui auront été sélectionnées lors de l'étape précédente.

Ce suivi permet de maîtriser l'avancement des actions et ainsi, de s'assurer de la mise en œuvre effective de la solution dans les délais préalablement établis.

IV. 3. 3 Suivi de l'efficacité de plan d'action

Une fois les actions correctives et préventives mises en place, il est nécessaire, au bout d'une période de temps prédéfinie (3 ou 6 mois en règle générale même s'il est plus cohérent de le faire après 10ancements de processus aboutissant au problème), de vérifier que cette

implémentation a été efficace. Cette dernière phase du processus CAPA est très souvent négligée par les laboratoires pharmaceutiques qui se contentent de penser que la réflexion quant aux actions à mettre en place a été suffisante pour que celles-ci, une fois implémentées, portent automatiquement leurs fruits. D'autant plus que les entreprises confondent souvent cette étape avec l'étape de vérification de l'implémentation effective des actions. Ceci, pourtant, n'est pas une évidence. En effet, l'investigation a pu aboutir à déterminer une cause racine qui n'est pas la bonne ou bien les actions correctives et préventives identifiées ont pu être mal choisies. Si tel est le cas, seul le suivi de l'efficacité permettra de prouver l'effet positif ou non des actions et, en cas d'absence d'effet positif, de remettre en cause le processus CAPA qui a été mené et donc de le reprendre. [40]

PARTIE PRATIQUE

I. Introduction et problématique

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

Dans le cadre d'une production, des déviations peuvent survenir, nécessitant alors la mise en place d'une investigation afin de connaître l'origine de la défaillance, d'évaluer son impact potentiel sur le produit et de définir les actions à mener pour éviter leur réapparition et sécuriser les produits et les procédés. Tout écart au processus décrit dans le dossier de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) doit être investigué.

De ce fait, la problématique que nous voulons évoquer dans cette partie pratique est la Présence d'impureté inconnue dans le produit DICEF 500 mg capsule ; détectée par le laboratoire de contrôle qualité au cours de l'analyse HPLC.

L'objectif de notre étude est :

- Identification du problème
- Recherche de la cause racine RCA (Root Cause Analysis)
- La mise en place des CAPA (Corrective Action, Préventive Action)

II. Présentation de l'organisme « HIKMA PHARMA »

II. 1 Présentation du groupe hikma

En 1978, la société Hikma pharma a été fondée à Amman (Jordanie), par le président SAMIH DARWAZAH. La société a mis l'accent sur le développement d'une entreprise de produits pharmaceutiques de marque dans toute la région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord (MENA).

En 1990, Elle s'étend en dehors de la région MENA par l'acquisition d'autres entreprises de produits pharmaceutiques génériques aux Etats-Unis et au Portugal.

Depuis, HIKMA a connu un essor important, et ce, par l'implantation de plusieurs filières à travers le monde, en Italie, en Allemagne, en Tunisie, en Egypte, en Jordanie et en Arabie saoudite.

Actuellement, elle est présente en Algérie, plus précisément à RAHMANIA, STAOUELI et BABAALI dans le domaine de la fabrication des médicaments, production typiquement algérienne.

II. 2 Hikma pharma en Algérie

Hikma pharma s'est installée en Algérie, en 1994. Initialement, elle s'est spécialisée dans l'importation de produits pharmaceutiques spécifiques, puis investi dans la production locale. En 2006, Hikma Pharma a lancé sa première usine de production de médicaments à Staoueli, spécialisée en formulation générale.

Actuellement, elle possède quatre unités de production en Algérie, la première étant bien entendu celle de Staoueli, la deuxième à Sidi Abdallah, en 2010, spécialisée dans les pénicillines, la troisième à Baba Ali, lancée en 2017, spécialisée en céphalosporines et, en 2019, Hikma Pharma a lancé une unité de production en oncologie (voie orale), toujours à STAOUALI.

II. 3 Hikma pharma site de BABA ALI

Est une usine spécialisée dans la production pharmaceutique conformément aux spécifications internationales relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), elle est exploitée, exclusivement, pour les antibiotiques de type céphalosporine.

II. 4 Le site

Le site est implanté dans la zone industrielle BABA ALI, Situé dans la commune de BIRTOUTA. Cette zone industrielle spécialisée dans l'industrie pharmaceutique a été créée conformément à un cahier de charges garantissant la bonne organisation de la ville ainsi que la protection de l'environnement. La ville dispose de toutes les infrastructures de base telles que l'eau courante, l'électricité, le téléphone et les réseaux d'assainissement.

II. 5 Les effectifs

HIKMA PHARM a veillée à engager un personnel qualifié, spécialisé dans l'industrie pharmaceutique et qui œuvre à développer ses compétences grâce aux nombreuses formations internes et externes dispensées par l'entreprise et aux formations assurées sur les équipements de production de Sociétés européennes et américaines. En outre, de nombreux employés sont formés sur les lignes de production des sociétés affiliées au Groupe Hikma.

III. les céphalosporines

III.1 Définition

Les céphalosporines sont des antibiotiques bêta-lactamines bactéricides. Ils inhibent la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries sensibles par inhibition enzymatique.

La classe des céphalosporines, cousines de la pénicilline de Fleming, a été découverte en 1948, par le scientifique et pharmacologue italien Giuseppe Brotzu avec l'isolement d'une substance produite par une souche de *Cephalosporium acremonium* provenant des égouts de Cagliari en Sardaigne. Le chercheur mit en évidence la capacité de cette souche à inhiber la croissance de *Salmonella typhi*, l'agent responsable de la fièvre typhoïde. Par la suite, Brotzu transmit sa souche à l'équipe de la Dunn School of Pathology d'Oxford, travaillant déjà sur la purification de la pénicilline, qui parvint à la caractériser par des méthodes de cristallographie et à isoler la molécule responsable de l'effet antibiotique: la céphalosporine C [44]. Edward Penley Abraham démontra que le noyau de la céphalosporine, l'acide 7-aminocéphalosporanique, était proche de celui de la pénicilline, l'acide 6-aminopénicillanique, et comportait dans sa structure le noyau bêta-lactame. La différence résidait dans l'hétérocycle thioazoté à 6 atomes pour les céphalosporines (dihydrothiazine) et à 5 atomes pour les pénicillines (thiazolidine) (Fig. 18). Abraham démontra également que la modification des chaînes latérales de l'hétérocycle pouvait améliorer l'efficacité antibiotique. Ces travaux ont conduit à la commercialisation de la première céphalosporine, la céfalotine, par Elie Lilly and Company en 1964. De la céfalotine à nos jours, cinq générations de céphalosporines ont été développées et sont toutes issues de ces premiers travaux.

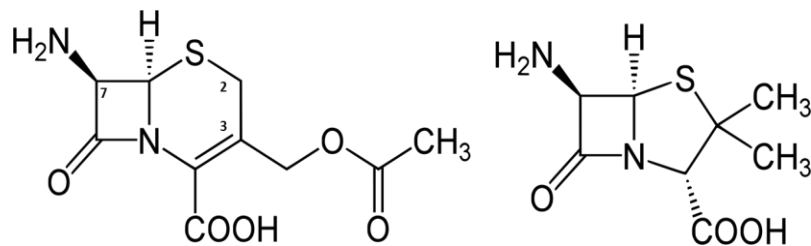


Figure 18 Structure moléculaire de l'acide 7- aminocéphalosporanique (à gauche) et de l'acide 6-aminopénicillanique (à droite). [43]

III. 2 Classification des céphalosporine

Tableau 6 classification des céphalosporine

Céphalosporine	
Médicament	Voie d'administration
<i>1^{er} Génération</i>	
Céfadroxil	Orale
Céfazoline	Parentérale
Céphalexine	Orale
Céphradine	Orale
<i>2^{em} Génération</i>	
Céfaclor	Orale
Céfotétan	Parentérale
Céfoxitine	Parentérale
Cefprozil	Orale
Céfuroxime	Parentérale ou orale
<i>3^{em} Génération</i>	
Cefdinir	Orale
Cefditoren	Orale
Céfixime	Orale
Céfotaxime	Parentérale
Cefpodoxime	Orale
Ceftazidime	Parentérale
Ceftazidime plus avibactam	Parentérale
Ceftibuten	Orale
Ceftriaxone	Parentérale
<i>4^{em} Génération</i>	
Céfépime	Parentérale
<i>5^{em} Génération</i>	
Ceftaroline	Parentérale
Ceftobiprole (non disponible aux États-Unis)	Parentérale

III. 3. Céphalosporine fabriqué par hikma Algérie

Le tableau suivant montre les céphalosporines fabriqué par hikma BAB ALI

Tableau 7 céphalosporine fabriqué par l'usine Hikma de BABA ALI

<i>Produit</i>	<i>Forme galénique</i>	<i>Principe active</i>
C1G		
LEXIN 1g	Comprimé	Cefalexine
LEXIN 500 mg	Gélule	cefalexine
LEXIN 250mg/5ml	Suspension buvable	cefalexine
CEDROX 1G	Comprimé	cefadroxil
C2G		
DICEF 500mg	Gélule	cefaclor
U-Cef 250mgU-Cef 500mg	Comprimé	Cefuroxime axétil
C3G		
Omnicef 300mg	Gélule	cefdinir
Omnicef 125mg/5ml	Suspension buvable	cefdinir

IV. Processus de fabrication (DICEF 500 mg)

IV. 1 Instructions générales (En conformité avec les GMPs)

Certaines instructions sont importantes à connaître et à respecter, notamment :

- Le port de la tenue de travail dédiée à la zone est obligatoire
- Le port de masque, de gants, de lunettes, de casque antibruit (si nécessaire) et de chaussures de sécurité est obligatoire lors des opérations de fabrication
- Tout matériel en contact avec le produit doit être en acier inoxydable. Lors des manipulations, éviter un contact prolongé du produit avec l'air
- La manipulation du mélange final DICEF 500 mg doit se faire avec précaution pour éviter la dispersion anormale de poussière dans l'atmosphère
- Si possible, les accessoires de travail en contact avec ce produit doivent être dédiés. Dans le cas contraire, la procédure de leur nettoyage doit être bien détaillée.
- La fermeture des portes et vérification des pressions différentielles et des conditions de température et d'humidité relative est obligatoire tout au long du processus de fabrication.
- Utiliser les équipements en respectant les SOP (Standard Operating Procedure) en vigueur.
- Si n'importe quel paramètre est en dehors des limites indiquées informer le superviseur de production.
- Pour éviter tout risque de contamination du personnel de production, le nombre de personnes dans les salles de fabrication est limité et la fiche sécurité de principe actif doit être collée sur la porte de salle pendant toute la durée de l'opération.

IV. 2 PESÉE

IV. 2. 1 Matériel

Balance SARTORIUS IS 150 IGG-HOCE 150 Kg



Figure 19 SARTORIUS IS 150 IGG-HOCE 150 Kg

IV. 2. 2 Opérations préliminaires

- Vérifier le vide de ligne de La salle de pesée selon SOP
- Vérifier la propreté des balances
- Vérifier la date de calibration de la balance ou procéder à sa calibration et renseigner le logbook.
- Mettre en marche la hotte située dans la cabine de pesée et attendre 30 avant son utilisation et renseigner le logbook.
- Vérifier les conditions environnementales : Température, humidité relative et pression différentielle selon la SOP
- Identifier le local par la fiche d'identification de la salle.
- Renseigner sur le logbook de la salle le début de l'opération de pesée.

IV. 2. 3 Instructions de Pesé

- Vérifier l'ordre de fabrication (Process Order) reçu et le joindre au dossier de lot
- Vérifier les fûts de matière reçue (identité , intégrité , identification , quantité , date de fabrication , de péremption) et renseigner le tableau 8 .

Tableau 8 la quantité et nombre de fut du matière première du DICEF 500mg

Matière première (mélange final Dicef 500mg)	Code	Lot N°	Nbre de futs	Quantités totale
	AE23	222	29	278 KG

- Transférer les fûts du mélange final DICEF 500 mg vers le SAS matière de la salle de pesée et prélèvement et les désinfecter à l'aide d'un chiffon humecté d'alcool à 70 %.
- Procéder à la pesée en suivant les instructions de la procédure et identifier chaque quantité pesée par un ticket de pesée puis et on remplit le tableau 9
- Signaler toute anomalie ou aspect non-conforme du produit.
- La pesée se fait en présence du superviseur de production.
- Peser et étiqueter la quantité à retourner au magasin MP.
- Renseigner le Tableau 9 « Réconciliation Rendement après pesée ».
- Renseigner sur le logbook la fin de l'opération de pesé

Tableau 9 Réconciliation Rendement après pesée

Etape	Quantité théorique (reçue)	Quantité actuelle (pesée)	Rendement %	Quantité Echantillonnée	Quantité de déchets	Total	Réconciliation %
Formule	(1)	(2)	$(2/1) \times 100$	(3)	(4)	$5=2+3+4$	$5/1 \times 100$
Pesée	76.55	76.33Kg	99.71%	0	600g	76.93	100.49%

IV. 3 Mélange

IV. 3. 1 Matériel utilisés

- Balance SARTORIUS IS 150 IGG - HOCE 150 kg
- Balance MINEBIA INTEC IS 64 GDE - HOCE 64 Kg .
- Mélangeur Servollift 13807 BIN6001

IV. 3. 2 opérations préliminaires

- Vérifier le vide de ligne de La salle de mélange selon SOP.
- Vérifier la propreté du mélangeur du BIN de mélange et de la balance de pesée selon la SOP.
- Vérifier la date de calibration des balances ou procéder à leur calibration.
- Vérifier les conditions environnementales : Température, humidité relative et pression différentielle selon la SOP.
- Identifier la salle par : la fiche « opération en cours ».
- Vérifier l'identité, la quantité et le numéro de lot des matières reçues par rapport à l'ordre de fabrication (Process Order) et le bon de livraison (good issue)

IV. 3. 3 Préparation et Mélange

- Sélectionner la recette correspondant au produit sur le panel de commande et vérifier si les paramètres de mélange correspondent à :

Vitesse de mélange  10 rpm  Conforme

Temps de mélange  5 min  Conforme

Temps de mise à niveau  1500 mls  Conforme

- Écrire le n ° de lot du produit et mettre en marche le mélangeur.
- Fractionner le nombre des futs en 3 fractions A, B et C en s'assurant que le contenu des trois fractions ne dépasse pas les 300 kg.
- Introduire le contenu de la fraction A des futs dans le BIN 600L.

IV. Processus de fabrication (DICEF 500 mg)

- Mélanger pendant 5 min.
- Décharger le mélange du BIN dans les futs en polyéthylène munis de deux sacs en polyéthylène préalablement tarés et étiquetés avec : (DICEF 500mg Mélange Final, N° lot , N° Fut, Date Fab &Exp)
- Noter le poids net du mélange (poids net = poids brut – tare)
- En fin d'opération, signer le rapport imprimé par le mélangeur pour les deux fractions et le joindre au dossier de lot.
- Faire appel au QA / QC pour effectuer un prélèvement, si nécessaire
- Collecter les rebuts dans un sac propre et étiqueté, les peser et le remettre au QA
- Calculer la réconciliation et le rendement après l'opération de mélange.
- Renseigner sur le logbook la fin de l'opération de mélange.

IV .4 Mise en gélule

IV. 4. 1 Matériel de fabrication et de contrôle;

- Géluleuse Bosch GKF 1400
- Détecteur de métaux / Polisseur de gélules Convoyeur pneumatique de poudre PIAB Filtre du convoyeur de poudre
- Balance SARTORIUS IS 150 IGG - HOCE 150 kg Balance MINEBIA INTEC IS 64 GDE - HOCE 64
- Balance analytique de contrôle SARTORIUS Pied à coulisse Désintégrateur



Figure 20 Géluleuse Bosch GKF 1400



Figure 21 convoyeur pneumatique de poudre PIAB



Figure 22 Balance analytique de contrôle SARTORIUS

IV .4 . 2 Opérations préliminaires

- Vérifier le vide de ligne de La salle de mise en gélule selon SOP
- Vérifier la propreté de: la géluleuse , le détecteur de métaux , le polisseur des gélules , le convoyeur de poudre , la balance de pesée et la balance analytique ainsi que l'ensemble des équipements utilisés pour le contrôle In Process Check selon la SOP
- Vérifier le numéro de série du filtre par rapport à la fiche " gestion des filtres du convoyeur depoudre"
- Vérifier la taille et la propreté du format et du disque doseur.
- Vérifier la date de calibration des balances ou procéder à leur calibration et renseigner le logbook.
- Vérifier les conditions environnementales : Température, humidité relative et pression différentielle selon la SOP
- Vérifier la disponibilité et la propreté des fûts, sacs en plastiques et attaches pour récupérer les gélules. tarer les futs avec un double sac et une attache.
- identifié la salle par la fiche opération en cours « FFI-CEP-012»
- Vérifier l'identité, le numéro de lot et la quantité de chaque fût de mélange final reçu.
- Vérifier l'identité, la quantité et le numéro de lot des matières reçues par rapport à l'ordre de fabrication (Process Order) et le bon de livraison (good issue)

IV .4 .3 Instruction de Mise en gélule

- Mettre en marche la géluleuse en suivant les instructions
- Alimenter la géluleuse en gélules vides et régler la fermeture des gélules.
- Contrôler à l'aide d'un pied à coulisse la longueur de 10 gélules vides obtenues par rapport aux spécifications du tableau ci - dessous.
- Alimenter la géluleuse en mélange final DICEF 500 mg
- procéder aux réglages et remplir les gélules en respectant les spécifications tableau 10 ci-dessous

Tableau 10 spécification des gélules

Aspect	Gélule taille -0- Corps : gris/ coiffe : violet			Au démarrage puis chaque 10mn
Poids moyen des gélules pleines	676 mg	667-685 mg	662-690 mg	Au démarrage puis chaque 10mn
Variation de masse de gélules Pleines			642-710 mg	Au démarrage puis chaque 10mn
Poids moyen du contenu de la gélule	580 mg	560-600 mg		Au démarrage puis chaque 1h
Longueur de la gélule	21.7 mm	21.4-22.0 mm		Au démarrage puis chaque 4h
Temps de désagrégation	≤ 6 mn	≥ 10 mn	≤ 30 mn	Au démarrage et en cas de changement de lot de gélules vides

- Ajuster la vitesse de la géluleuse
- Une fois les réglages faits, faire le prélèvement de l'équivalent d'un tour complet de disque + 1 et effectuer les contrôles au démarrage (start of run) en présence du QA Officer.
- Si les résultats de contrôle au démarrage sont conformes, démarrer la mise en gélule.
- Collecter les gélules dans des fûts à doubles sacs préalablement tarés et étiquetés avec DICEF 500mg gélules, N ° de lot, Date de Fab & Exp .
- Réaliser les contrôles IPC en suivant les instructions de la procédure mise en gélule et les consignes du tableau des spécifications et renseigner les résultats sur la carte de contrôle en cours de mise en gélule.

IV. 5 Conditionnement primaire

IV. 5. 1 Matériel de conditionnement primaire et de contrôle

Balance SARTORIUS IS 150 IGG - HOCE 150 kg

Blistéreuse Uhlmann BEC 300



Figure 23 Blistéreuse Uhlmann BEC 300

IV.5.2 Vérification des matières

- Vérifier l'étiquetage des fûts de gélules vrac ainsi que leur nombre puis les peser et transférer vers le SAS matières de la salle de conditionnement primaire.
- Vérifier l'identité des articles de conditionnement primaires reçus ainsi que leurs quantités par rapport aux quantités énoncées sur le bon de livraison.
- Peser les bobines incomplètes de film de formage et de film de scellage
- Vérifier l'intégrité des bobines et de leur enveloppe de protection et procéder à la désinfection de celles-ci avec un chiffon imbibé d'alcool à 70° avant de les faire rentrer au niveau du SAS matières de la salle de conditionnement primaire.

IV.5.3 Opérations préliminaires

- Vérifier la conformité du vide de ligne ainsi que du nettoyage de la salle et équipements de conditionnement primaire selon SOP
- Vérifier que le logbook de la salle a été renseigné.
- S'assurer que le bon format correspondant au code **1A** et le système d'alimentation plateau vibreur ont été montés
- Vérifier la disponibilité de sacs en plastique et d'étiquettes d'identification des déchets.
- Vérifier les paramètres environnementaux : température, humidité relative et pression différentielle
- Etiqueter le local par la fiche d'identification de la salle
- Renseigner sur le logbook de la salle : la date et l'heure du début de l'opération de conditionnement primaire.

IV.5.4 Réglage de la blistéreuse et chargement du produit

- Mettre en marche la blistéreuse et programmer le panel de commande et la caméra en suivant les instructions de la procédure d'utilisation de l'équipement.
- Régler la température de scellage à $240^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$
- Ajuster la vitesse de la blistéreuse
- Démarrer la blistéreuse et faire un test de mise sous blisters à vide
- Effectuer l'ensemble des contrôles applicables figurant sur la carte de contrôle au démarrage et en cours de conditionnement primaire.

IV. Processus de fabrication (DICEF 500 mg)

- Dans le cas où les résultats sont non conformes, effectuer les réglages nécessaires et refaire les contrôles.
- Refaire l'opération à chaque redémarrage
- Vérifier l'identité de chaque fût de gélules avant d'alimenter la machine : désignation, numéro de lot, date de fabrication.
- Vérifier l'aspect des gélules dans chaque sac.
- Alimenter la blistéreuse et remettre le compteur à zéro.
- Faire un test de mise sous blisters avec 05 gélules par blister.
- Réaliser l'ensemble des tests décrits dans la carte de contrôle au démarrage et en cours de conditionnement primaire aux fréquences indiquées.
- Demander l'approbation du team leader et de l'AQ avant le lancement du conditionnement primaire à chaque démarrage et à chaque changement de paramètre.
- Produire une quantité suffisante de blisters afin de régler l'encartonneuse.

IV. 5.5 Mise sous blisters

- Remettre le compteur de blisters à zéro.
- Démarrer la mise sous blisters en ligne avec l'encartonneuse.
- Effectuer les contrôles figurant sur la carte de contrôle aux fréquences indiquées
- Collecter l'ensemble des déchets dans des sacs en plastique étiquetés suivant la procédure de gestion des déchets de la production.
- En fin d'opération, renseigner sur le logbook de la salle : la date et heure.

IV. 6 Conditionnement secondaire

IV. 6. 1 Matériels de conditionnement secondaire

Encartonneuse Uhlmann BEC 300

Trieuse pondérale TOLEDO METTLER

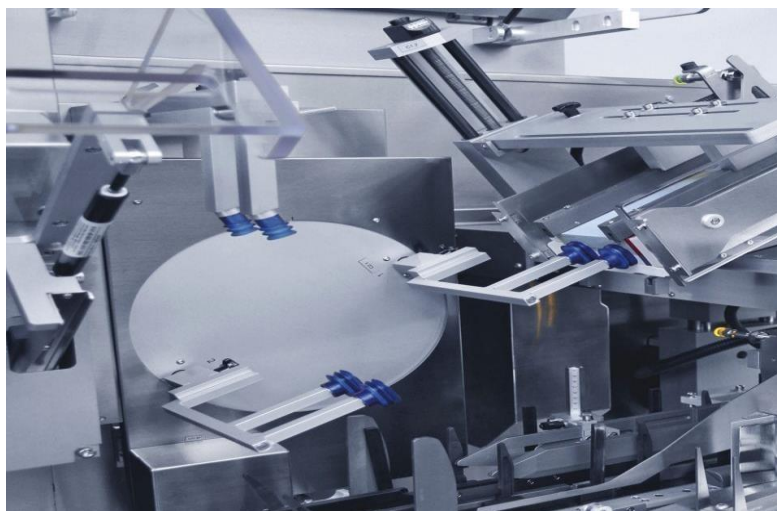


Figure 24 Encartonneuse Uhlmann BEC 300



Figure 25 Trieuse pondérale METTLER - TOLEDO

IV. 6. 2 Vérification des matières

-Réceptionner les articles de conditionnement secondaires et tertiaires dans le SAS matière des articles de conditionnement secondaires, vérifier leur identité ainsi que leurs quantités par rapport aux quantités énoncées sur le bon de livraison

- Transférer les articles de conditionnement secondaires et tertiaires au niveau de la salle de conditionnement secondaire.

IV. 6. 3 Opérations préliminaires

- Vérifier la conformité du vide de ligne ainsi que du nettoyage de la salle et des équipements de conditionnement secondaire selon SOP

- Vérifier que le logbook de la salle a été renseigné.

- S'assurer que l'encartonneuse UHLMANN C21 55 a été réglée au format correspondant à «DICEF® 500 mg gélules » boîte de 15 .

- Etiqueter le local par la fiche d'identification de la salle

- Renseigner sur le logbook le début de l'opération de conditionnement secondaire.

IV. 6. 4 Alimentation et réglage de l'encartonneuse

- Monter les caractères de compostage sur l'encartonneuse

N° de lot :

FAB :

PER :

- Mettre en marche l'encartonneuse UHLMANN BEC 300 en suivant les instructions figurant sur la procédure de mise en marche et utilisation de l'encartonneuse

- Vérifier la qualité d'impression des notices

- Vérifier la quantité d'impression des étiquettes caisses

- Vérifier la quantité d'impression des vignettes

- Mettre en marche la trieuse pondérale et régler le panel de commande au bon programme.

- Lancer une mise en étui à vide

IV. 6. 5 Démarrage du conditionnement secondaire et tertiaire

- Démarrer le conditionnement secondaire en ligne avec la blistéreuse.
- Introduire 48 boîtes dans chaque caisse de groupage.
- Coller les étiquettes caisse sur les caisses selon l'ordre chronologique de leur utilisation
- Déposer les caisses de groupage remplies et fermées sur une palette.
- Une fois la palette de produit fini remplie, la filmer avec le film étirable et l'identifier avec une fiche.
- Au cours du conditionnement secondaire, effectuer les contrôles indiqués sur la carte de contrôle
- Enfin d'opération, inscrire le nombre de boîtes contenues dans la caisse incomplète sur l'étiquette caisse et le noter sur le dossier de lot.
- Noter le nombre total de caisses.
- Noter le nombre total de boîtes conditionnées.
- Transférer les palettes vers le SAS sortie produit fini.
- Renseigner sur le logbook de la salle : la date et l'heure de fin de l'opération

V. ETUDE DE CAS

V.1 Déclaration et description de l'évènement

Cette investigation a été initiée suite à une non-conformité d'impureté inconnue détectée par QC lors de l'analyse du produit DICEF 500 mg gélule.

V. 1. 1 Information sur le produit

Le tableau suivant résume les principales informations concernant notre produit étudié :

Tableau 11 information sur le produit DICEF

Produit	Forme	Fournisseur	Lot	Date de réception	Date de fabrication	Date d'expiration
Dicef 500	gélule	KSA	111	18-05-21	02-21	02-24

V. 2 Investigation au niveau du laboratoire de QC

V. 2. 1 Investigation

Le laboratoire de contrôle qualité, après avoir détecté la non-conformité au cours de l'analyse HPLC du produit DICEF 500, est dans l'obligation d'ouvrir une petite enquête afin de connaître la cause de cette anomalie.

Pour cette investigation, toutes les questions du questionnaire suivant sont posées par le responsable QC aux analystes qui ont trouvé le pic.

Tableau 12 Questionnaire laboratoire contrôle qualité

Questions		oui	non	N A
Matière /Milieu	Est-ce que l'échantillon est conservé dans les conditions appropriées ?	×		
	Y a-t-il un problème d'intégrés de l'échantillon (contaminé, dégradé....)		×	
Méthode :	Est-ce que le travail est fait selon les BFF et BPL ?	×		
	A-t-on utilisé la bonne technique/ méthode ?	×		
	Est-ce que la méthode /document est conforme aux documents de référence ?	×		
	Y a-t-il eu des modifications par rapport à la méthode ?		×	
	Erreur réactif		×	
	Erreur working standard		×	
	Erreur préparation échantillon (pesée et dilution)		×	

	Erreur de stockage des solutions avant /pendant les préparations		×	
	Erreur d'utilisation du type de filtre / colonne		×	
	Erreur de calcul ou de la retranscription Si oui à préciser		×	
Equipement + Matériel	Est –ce que son contrôle périodique/ calibration a été fait ?	×		
	Est –ce que son contrôle externe a été fait ?	×		

	Un problème d'appareillage / défaillance est-il constaté si oui préciser :.....		×	
	Y-a-il des bulles d'air dans l'HPLC et /ou dans la voie du lavage ?		×	
	La Vial injectée est –elle remplie ou pas) ? Vérifier l'état du septum.	×		
	Le matériel (fioles ; pipettes , plaque CCM.....)a-t-il été utilisé selon les procédure en vigueur ?	×		
Main d'œuvre	L'analyse est –il formé à la technique de contrôle ?	×		
	L'analyse est –il formé à l'utilisation de l'équipement ?	×		

Chromatogramme/UV

Le responsable QC a confirmé que :

	VERIFIER	OUI	NON	NA
1	Les paramètres du systèmes suitability (RSD, nombre de plateaux théorique , facteur de symétries et résolution) et de chaque « two – pions – calibration(RSD) »	×		
2	Conditions chromatographique (.....)	×		
3	Vérifier le (RSD) entre les blocs des standards	×		
4	Numérotation des vials dans la séquence	×		
5	Pas de variation dans le temps de rétention	×		
6	Pas d'interférence entre les pics	×		
7	Pas des pics fantômes	×		
8	Courbe de calibration	×		
9	Vérifier la lecture du blanc	×		
10	Imprimer les chromatogrammes indiquent la variation de la pression au cours du travail	×		
11	Vérifier le système de conformité en fin d'analyse	×		

V. 2. 2 Résultat de l'enquête au niveau du laboratoire

D'Après les réponses de questionnaire précédant ainsi que les résultats obtenus par l'analyse HPLC le laboratoire de QC confirme que le taux d'impureté inconnue individuelle et l'impureté totale sont trouvés hors spécification donc :

Il y a eu une contamination du DICEF 500mg lot 111 donc il est pas conforme .

Tableau 13 Résultat d'analyse des impuretés de DICEF lot 111

DICEF 500 mg lot 111	Résultat final	
	Impureté inconnue individuelle	Impureté totale
Substance apparentée	1.234	2.562
Spécification	≤ 0.5	≤ 2.0

V. 2. 3 Action corrective :

Le département contrôle qualité déclare OOS à l'assurance qualité

V.3 investigation in process

Une fois que le laboratoire de contrôle qualité a confirmé que le problème n'est pas à son niveau mais plutôt in process, une nouvelle investigation est ouverte dans ce sens. Pour cela, il est indispensable de passer par les étapes suivantes :

V. 3. 1 Evaluation de l'évènement par l'assurance qualité :

L'équipe de l'assurance qualité doit déterminer s'il s'agit bien d'une déviation et aussi définir le type de déviation afin de procéder à la recherche de la cause racine et proposer des actions correctives et préventives.

pour cela, répondre au questionnaire suivant est très important, ce dernier comporte des questions qui définiront la criticité de la déviation.

Tableau 14 Evaluation de l'évènement

L'évènement affecte-t-il un composant du produit	OUI
L'évènement affecte-t-il un paramètre opérationnel de fabrication	NON
L'évènement affecte-t-il la qualité du produit	OUI
Est-ce que l'évènement contredit ou dévie une exigence ou une instruction envisagée dans tout type de procédure ou de spécification écrite et approuvée	NON

Si une des réponses est OUI, l'évènement est considéré comme une déviation.

Et comme l'évènement affecte la qualité du produit, la déviation est donc critique.

V. 3. 2 Brainstorming de SUBJECT MATTER EXPERT :

MSE est une équipe d'experts multidisciplinaire formé des responsables de tous les départements concerné (assurance qualité ; réglementaire ; contrôle qualité ; production ; maintenance...etc) qui vont participer au brainstorming afin d'identifier la cause du problème.

V. 3. 3 Identification et la recherche de la cause racine du problème

V. 3. 3. 1 QQQQCP

Lors d'un premier brainstorming et pour cerner le problème ; le SME a fait un questionnaire suivant :

Tableau 15 : questions lors du brainstorming

QQQQCP	Questions	Réponse
Qui ?	-Qui a constaté le problème ?	Analyste du contrôle qualité
Quoi	-De quoi s'agit-il ?	Pic inconnu lors analyse HPLC
Où ?	-Où cela s'est il produit ?	Laboratoire QC
Quand ?	-Quand le problème a-t-il été découvert ?	12-02-21
Comment ?	-Comment s'est trouvé le problème ?	lors des analyses de routine des échantillons
Pourquoi ?	-Le but de ce questionnaire ?	Identifier le pic d'impureté Trouvé

Ensuite SME a travaillé avec la méthode des 5 M pour identifier la cause racine du problème.

V. 3. 3. 2 Diagramme d'Ishikawa 5M

Un brainstorming (2^{ème} brainstorming) a été mené par l'équipe SME afin de définir la cause racine du problème de l'impureté détecté au niveau du laboratoire

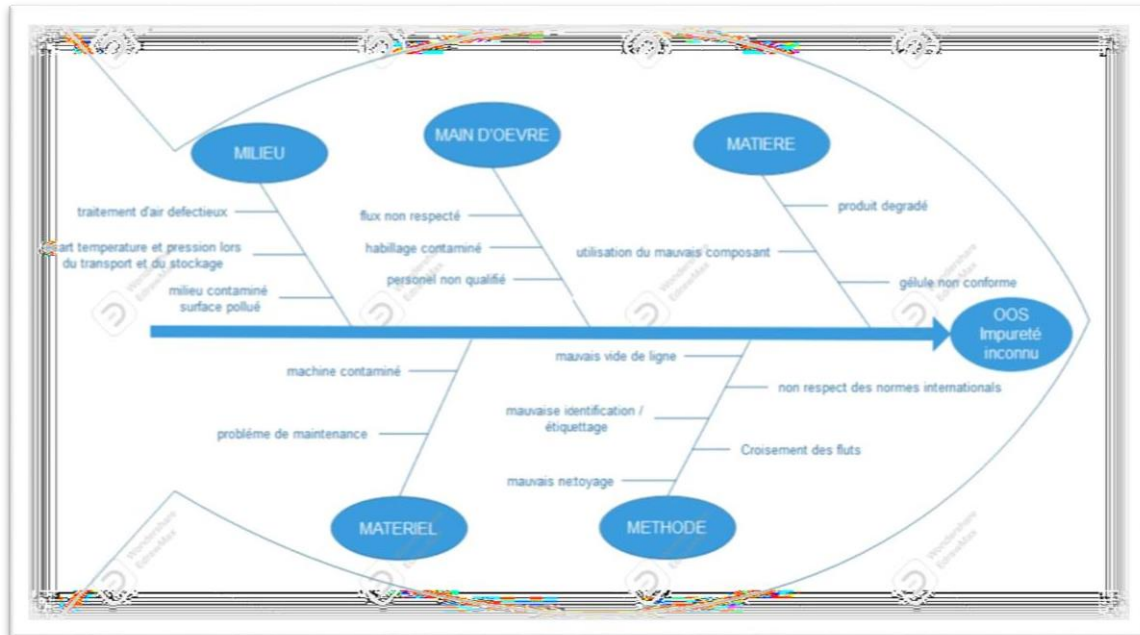


Figure 26 Diagramme d'Ishikawa établi lors de l'investigation

Après avoir vérifié les causes on a trouvé :

Main d'œuvre

Tous les agents ayant participé à la réception du mélange final sont formés sur leurs tâches, tous les opérateurs ayant participé à la fabrication de produit DICEF lot 111 sont informés aux procédures et étapes de fabrication

Pendant le mélange et le remplissage aucune anomalie n'a été déclarée par les opérateurs.

Milieu

Le système de traitement d'air de l'usine est qualifié périodiquement et après vérification de la dernière qualification ; aucun problème n'a été détecté.

Après vérification de la température ; l'humidité et pression tout au long de transport et lors de la fabrication du DICEF, aucun écart n'a été détecté .

Machine

La maintenance préventive de la machine BOSH a été effectuée prochaine la date de prochaine maintenance préventive est lointaine.

Aucune intervention de l'équipe de maintenance n'a été enregistrée lors de la fabrication du lot

Concerné.

Après vérification de l'audit trail de la machine aucune alarme n'a été enregistrée

Matières

Vérification du mélange final

Lors de la réception du mélange final, le laboratoire du contrôle qualité a prélevé un échantillon pour l'analyser et le comparer avec le certificat du fournisseur

Échantillon = $\sqrt{N} + 1$ (N : nombre de futs réceptionnés)

Le mélange final a été déclaré conforme selon le certificat d'analyse du LCQ et du fournisseur.

Vérification des gélules

Un seul lot de gélule a été utilisé lors de la fabrication du DICEF 500mg lot 111-0029- 3051. Les gélules ont été déclarées conformes selon le certificat d'analyse du LCQ et du fournisseur.

Méthode

Vérification des points suivants

méthode d'échantillonnage

La méthode d'échantillonnage a été effectuée selon plan N

Échantillon = $\sqrt{N} + 1$ (N : nombre de futs réceptionnés) par préleveur du laboratoire. Aucun problème n'a été détecté

Méthode de réception

Après confirmation des résultats ; investigation a été élargie au niveau de dépôt et on a constaté que la méthode de réception s'est déroulée dans les bonnes conditions. Par contre, les étiquettes extérieures étaient mal collées sur les couvercles alors qu'elles devaient être collées sur les parois des futs aussi certains futs ont été reçus sans étiquettes externes ; l'équipe d'entrepôt a vérifié les étiquettes pour pouvoir identifier les futs ; l'agent WH a séparé les produits selon leur identification externe.

Ensuite ils sont passés à la vérification de tous les mélanges reçus le même jour que DICEF lot 111

(Voir le tableau 16)

Tableau 16 Liste des produits reçus 02 - 12 - 21

PRODUIT	Forme	Lot	Quantité reçu	pesée WH	Qte WH/Qte reçu	Pesée prod	Qte Prod / Qté Reçu
Cedrox 1g	MF	123L	653.550	658.55	100.76%	Pas encore	Pas encore
Cedrox 1g	MF	124L	653.8	652.1	99.73%	Pas encore	Pas encore
Cedrox 1g	MF	125L	654.1	649.25	99.25%	Pas encore	Pas encore
Dicéf 0.5mg	MF	D56	666.250	664.35	99.71%	664.259	99.13%
Dicéf 500 mg	MF	111	666.05	660.95	99.23%	660.194	99.13
Dicéf 500mg	MF	345	663.25	662.6	99.90%	Pas encore	Pas encore
Omnicef 125 mg	MF	8T4	75.55	75.65	100.13%	Pas encore	Pas encore
Omnicef 125mg	MF	9F3	77.10	77.20	100.12%	Pas encore	Pas encore
Omnicef 125 mg	MF	SX4	77.25	77.30	100.06%	Pas encore	Pas encore

Après Investigation au niveau de l'entrepôt on a suspecté un mix-up entre le produit DICEF et un autre produit différent chose qui nous a poussé à vérifier tous les produits reçu le 2 -12 -21 fut par fut et comparer l'identification interne et externe de chaque fut

Lors de la vérification du mélange ; nous avons constaté que l'étiquette externe collée était CEDROX par contre l'étiquette interne (collée dans le sachet était DICEF 500 mg)

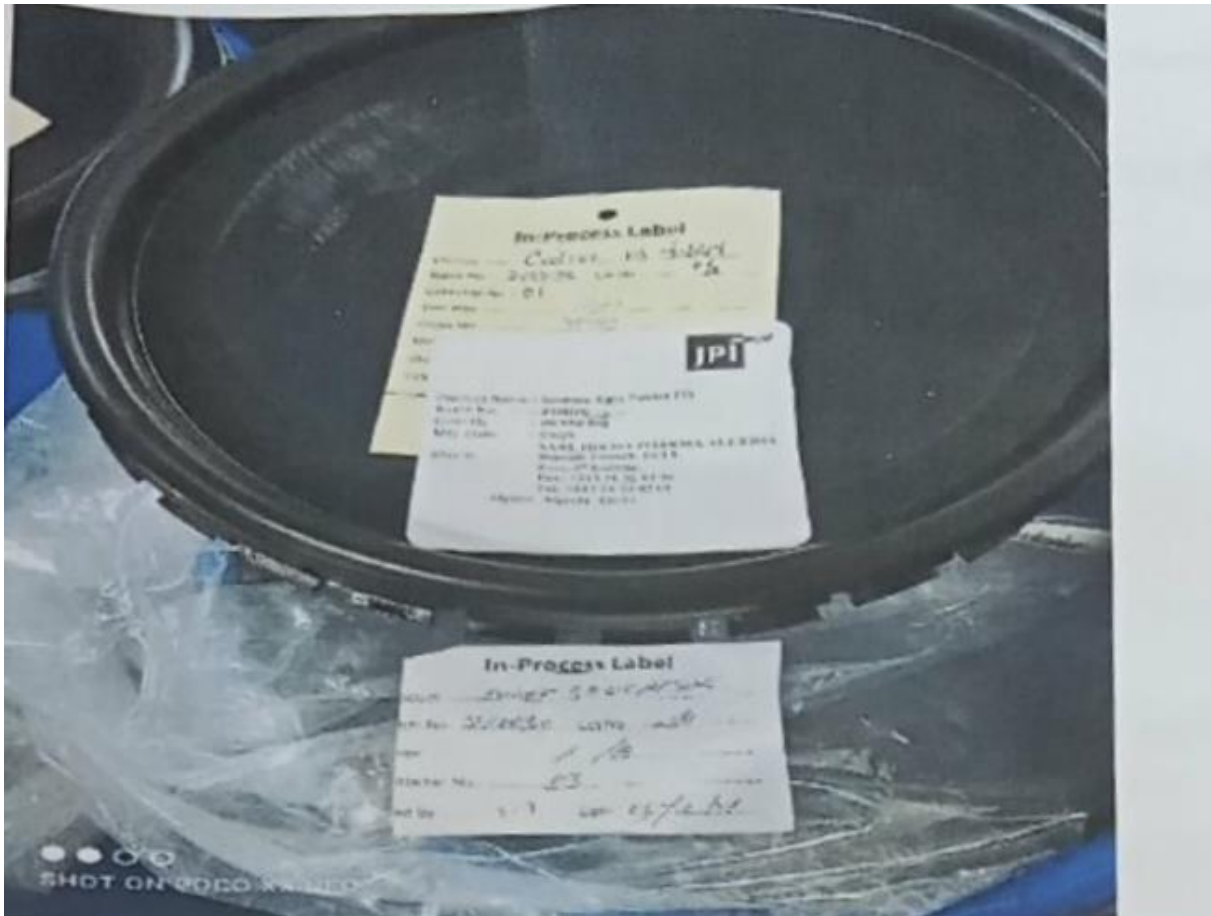


Figure 27 étiquette externe et interne d'un fut

Après détection du mix up ; tous les futs contenant les mélanges finaux reçus ont été contrôlés fut par fut et aucun problème n'a été détecté sauf le problème lié au mix up entre le fut de CEDROX et DICEF.

Le fut concerné par le mix up a été retenu et le produit a été prélevé par LCQ pour l'identification. Les résultats confirment qu'il s'agit bien du produit DICEF.

L'agent de réception a vérifié les quantités (contre pesée) reçu du lot concerné par rapport aux quantités reçues, le rapport était conforme

Voir le tableau suivant :

Tableau 17 pesée du DICEF lors de la réception

Produit	La forme	Lot	La quantité reçu	Pesée entrepôt	Rapport pesée entrepôt / Qte reçu
Dicef 500 mg	Mélange Final	111	666,050	660,95	99 ,23 %

méthode de pesée avant production

La pesée a été réalisée par un opérateur de pesée qualifié ; ensuite vérifiée par le chef d'équipe.

Tableau 18 pesée avant production

PRODUIT	CODE	LOT	N° FUT	QTE TOTAL Kg
Mélange finalDICEF 500 Mg	3DCF500B	111	20	660.194

L'opération de pesée a été effectuée selon les instructions du dossier de lot.

Tableau 19 poids individuels des futs pour différents lots de DICEF

PRODUCT	DICEF 500mg Lot 111		DICEF 500mg Lot 0029		DICEF 500mg Lot 0305		DICEF 500mg Lot 0108		DICEF 500mg Lot 0219		Cedroxlg Lot 0080	
	Bar Rel N°	Weight (g)	Bar Rel N°	Weight (g)	Bar Rel N°	Weight (g)	Bar Rel N°	Weight (g)	Bar Rel N°	Weight (g)	Bar Rel N°	Weight (g)
	1	33521	1	34176	1	32179	1	29870	1	29573	1	30690
	2	33638	2	33969	2	28529	2	30289	2	30946	2	27296
	3	29148	3	33183	3	29758	3	31100	3	29800	3	31874
	4	33336	4	34940	4	26310	4	32548	4	30508	4	33409
	5	33343	5	34034	5	33335	5	31571	5	30664	5	30251
	6	35533	6	34934	6	30677	6	31744	6	32933	6	35089
	7	33690	7	33033	7	28384	7	30524	7	31504	7	35445
	8	35811	8	33933	8	30938	8	30646	8	30812	8	34508
	9	34581	9	34742	9	30891	9	32184	9	25620	9	31637
	10	32843	10	33382	10	23178	10	29449	10	29570	10	30501
	11	33303	11	33705	11	31690	11	30429	11	33041	11	28108
	12	33191	12	35008	12	30485	12	31793	12	30493	12	31469
	13	33817	13	35148	13	35915	13	29451	13	30109	13	32087
	14	32978	14	34410	14	30196	14	29846	14	31591	14	30728
	15	32724	15	35746	15	30901	15	29659	15	33361	15	30690
	16	33384	16	34781	16	31158	16	30517	16	30502	16	23570
	17	33622	17	35044	17	29687	17	30736	17	25931	17	28796
	18	33216	18	35585	18	31114	18	30148	18	30631	18	29646
	19	29729	19	33710	19	33181	19	29603	19	33830	19	30885
	20	28786	20	11196	20	317225	20	29681	20	29478	20	30224
					21	28552	21	26293	21	29200	21	20792
					22	19567	22	25579	22	25550	22	16535
											23	32188
											24	28379
Total Weight(g)		660194		664659		664350		663660		665647		648797

Nous remarquons que le poids individuel des futs est différent d'un fut à autre et aussi différent d'un produit à autre comme indiqué dans le tableau 19 (voir les cases jaunes), comme nous le constatons les différences sont importantes.

Méthode de re-mélange et remplissage

Le mélange final a été reçu d' ARABIE SAOUDITE

L'étape de ré mélange a débuté le 31-05-21 à 18h 45 .le nombre de fut était de 20. Le produit a été divisé en 3 fractions et remixé pendant 5mn selon le dossier de lot.

Tableau 20 étape de re-mélange de lot 111

Fractio n	Date	Début	Fin	Fut
A	31 05 21	20h:17	20h:22	01 – 07
B	31 05 21	22h :39	22h :45	08-14
C	01 06 21	08h :55	9h :00	15-20

Tableau 21 Etape de mélange

ETAPE DE MELANGE		
Produit	Lo t	Activité Date/Début/fin
Lexin 1g	61	29/06/21 12h30 16h10
Full clean site 30-05-21 9H 30 10H30 + machine 13H30 15H 15		
Dicef 500 mg	122	31-05-21 08H40 18H00
Dry clean 31-05-21 18h00 To 18h45		
Dicef 500 mg	111	31/05/21 19h00 To 11h00 01/06/21
Dry clean 01-06-21 11h00 11h30		
Full clean 02-06-21 08h30 10h30		
Lexin 1g	223	02-06-21 16h00 23h30

Tableau 22 Lors de l'étape de mise en gélule

Mise en gélule		
Produit	Lot	Date début fin
Lexin 500	546	28-05-21 8h jusqu' a 31-05-21 13h
Full clean 31-05-21 de 10h jusqu'a 01-06-21 10h30 (salle +machine)		
Lexin 500	0029	01-06-21 20h30 jusqu' a 08-06-21 8h30
Dry clean 08-06-21 8h30 jusqu' a 10h15		
Dicef 500	111	08-06-21 14h00 jusqu' a 10-06-21 00h00
Dry clean 11-06-21 8h00 jusqu' a 9h30		
Dicef 500	051	11-06-21 10h30 jusqu' a 13-06-21 20h00

Tableau 23 Chronologie des produits lors du l'étape mise en blister

Etape de blistering		
Produit	Lot	Date et l'heure
Dicef 500 mg	111	24-06-21 23h50 jusqu'à 28-06-21 22h55
Full clean (équipements et salle) 29-06-21 14h30		
U-cef 500 mg	609	29-06-21 14h30 jusqu'à 19-07-21 23h15

V. 3. 4 La cause racine du problème

L'investigation a montré qu'il y'a eu une mauvaise identification des futs par le fournisseur, les étiquettes se détachent facilement, elles sont collées sur les couvercle au lieu sur les parois des futs

V. 4 Corrective action préventive action (CAPA)

V. 4. 1 Corrective action :

le produit fini a été rejeté autrement il y' avait pas d'autre action corrective puisque c'était une erreur du fournisseur

V. 4. 2 Préventive action

Le département qualité a envoyé une réclamation au fournisseur en expliquant en détail le problème.

L'assurance qualité décide de ne plus accepter les matières qui sont mal identifiées, et l'identification doit être claire bien collé sur les parois des fut et non pas sur les couvercles qui ne sont pas fixe

V. 4. 3 Mesure de l'efficacité

Les actions mise par SME ont été respecté par le fournisseur et aucun problème n'a été observé après 3 mois d'observation intensive de tous les produit reçu par le même fournisseur.

VI. Conclusion et prospective

A travers ce mémoire et notre stage pratique, nous avons pu voir que les industriels sont tous soumis aux nombreuses exigences, indispensables pour pouvoir produire des médicaments et réaliser un produit qui soit efficace, sûr et de qualité. Des systèmes sont décrits par les ICH et les lignes directrices afin d'identifier les points obligatoires et importants d'un système qualité

La maîtrise des risques qualité, à travers la gestion des déviations, tient donc une place majeure dans les objectifs des industries pharmaceutiques. La mise en place d'un processus structuré et performant des investigations permet de garantir l'évaluation complète d'un problème en tenant compte de tous les éléments basés sur des faits, des données et des raisonnements. Ce processus permet de déterminer la ou les causes racines d'une déviation et de mettre en place, en face de chacune de celles-ci, les solutions adéquates évitant l'apparition des récurrences pour un objectif d'être conforme aux attentes clients et aux exigences réglementaires.

Nous avons essayé aussi de montrer que les déviations qualité peuvent être considérées comme un obstacle à la démarche de l'amélioration continue, une source de coûts et de gaspillage sans valeur ajoutée à la qualité des produits. Mais si le processus de gestion des déviations et leurs CAPAs associées est correctement piloté, il permet de mettre en lumière des zones de défaillances et de les traiter avant d'avoir des récurrences ou des conséquences plus importantes, ce qui peut réduire les coûts de non-qualité.

Un système de gestion de déviations et CAPAs efficace et structuré peut être un puissant outil pour participer à l'amélioration continue de la qualité au quotidien.

Finalement comme prospective ; l'usine de fabrication Hikma Algérie doit passer à la fabrication des produits à partir de la matière première au lieu de mélange final pour minimiser les fautes des fournisseurs aussi concernant le processus de gestion de cette déviation l'équipe assurance qualité doit prendre dorénavant des actions correctives immédiates pour s'assurer que la déviation est maîtrisée.

Annexes

<p>Très grave</p>	<p>Un évènement est considéré comme très grave lorsqu'il a un impact certain sur la qualité finale du produit avec un risque pour le patient, ou lorsqu'il correspond à un évènement significatif par rapport au dossier d'enregistrement (AMM) :</p> <p>Toutes les actions prises suite à la détection du défaut (retraitement, tri) n'ont pas permis de diminuer l'impact ou les risques vis-à-vis de la santé publique. Exemples :</p> <ul style="list-style-type: none"> Contamination croisée Inscription sur les articles de conditionnement erronée ou manquante Contamination par une matière étrangère non identifiable et/ou non quantifiable Absence d'étiquettes ou d'inscription sur le conditionnement primaire Résultat analytique non conforme confirmé impactant la stabilité/ la durée de vie du produit
<p>Grave</p>	<p>Un évènement est considéré comme grave lorsqu'il n'a pas d'impact qualité résiduel dans la mesure où l'évènement incriminé a été complètement éliminé suite à une action correctrice avant la libération du lot (retraitement, tri) :</p> <ul style="list-style-type: none"> Mentions variables absentes ou illisibles sur le conditionnement secondaires Non-conformité aux spécifications enregistrées Absence d'articles de conditionnement ou de dispositifs d'administration (seringue, notice, cuillère) Etuis abimés, déchirés, tachés empêchant la lisibilité du texte ou l'utilisation du produit.
<p>Modéré</p>	<p>Tout défaut qui n'a pas d'impact sur la santé du patient, la qualité du produit, sa pureté, son efficacité, son intégrité. Non-conformité par rapport à des exigences ou de spécifications internes à l'entreprise et sans impact</p>

Annexe 1 : Echelle de gravité des déviations

	<p>réglementaires. Exemples :</p> <p>Articles de conditionnement abimés, déchirés, tachés n'empêchant pas la lisibilité du texte ou l'utilisation du produit.</p> <p>Non-respect des consignes du dossier de lot ou non-respect des procédures.</p>
Faible	<p>Tout évènement n'ayant pas d'incidence sur la qualité du produit :</p> <p>Erreurs de manipulation sans impact sur la qualité du produit</p> <p>Rendement de conditionnement non conforme avec une réconciliation conforme</p> <p>Ecart documentaire sans impact qualité (oubli de test avec vérification que le contrôle précédent et le contrôle suivant sont bien conformes, visa manquant, etc.)</p>

Annexe 2 : Echelle d'occurrence (Probabilité d'apparition)

Description succincte du problème

1) Définition

Qui ?			
Quoi ?			
Où ?			
Quand ?			
Comment ?			
Pourquoi ?			

4) Ishikawa

3) Analyse des écarts

	N'est pas	Pourquoi
Qui ?		
Quoi ?		
Où ?		
Quand ?		
Comment ?		
Pourquoi ?		

2) Collecte des données

Ce qui aurait dû se passer normalement	Ce qui s'est réellement passé	Ecart

5) Recherche cause profonde

1er pourquoi	2e pourquoi	3e pourquoi	4e pourquoi	5e pourquoi	Statut de la cause

Timeline

Annexe 3 : Modèle de support à l’investigation

Bibliographie

Bibliographie

- [1] M. Tomi, C. Tanet, T. Hordé, et A. Rey, Dictionnaire Historique De La Langue Francaise - Le Robert, New edition. Paris: Editions Le Robert, 2022.
- [2] É. Larousse, « Définitions : qualité - Dictionnaire de français Larousse ». [En ligne]. Disponiblesur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/qualit%C3%A9/65477>. [Consulté le: 20- juin-2022].
- [3] Patrice Tremblay, Mesurer la satisfaction et les attentes des clients, éd.Centre d'Expertise des Grands Organismes, Septembre 2006, P. 12.
- [4] « Qualité : quelques notions clés - www.industrie.gouv.fr ». [En ligne]. Disponible sur:
<http://archives.entreprises.gouv.fr/2012/www.industrie.gouv.fr/portail/pratique/qualite/notions-cles-qualite.html>. [Consulté le: 20-juin-2022].
- [5] J.-C. Liekendael, « La qualité de service à la STIB, facteur de mobilisation et de progrès », Pyramides. Revue du Centre d'études et de recherches en administration publique, no 5, p. 217-224, janv. 2002.
- [6] Philippe DETRIE. Conduire une démarche qualité . Éditions d'Organisation : Paris 4ème édition © ; 2001.
- [7] « ISO 9000:2015 - Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire », ISO. [En ligne]. Disponible sur:
http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=45481.
- [8]. AFNOR. Association française de normalisation. Norme internationale ISO 9000:2015. Septembre 2015. La Plaine Saint-Denis, France : AFNOR, impr. 2015; 2015. 53p.
- [9] « ISO 8402:1994 - Management de la qualité et assurance de la qualité -- Vocabulaire », ISO. [En ligne]. Disponible sur:
http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail.htm?csnumber=20115. [Consulté le: 27-août-2016].
- [10] « ISO 9000:2015 - Systèmes de management de la qualité -- Principes essentiels et vocabulaire », ISO. [En ligne]. Disponible sur: un
http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=45481. [Consulté le: 22-juin- 2022].

- [11] « L'orientation client dans le cycle de la qualité | Qualiblog | Le blog du manager QSE ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.qualiblog.fr/principes-generaux-de-la-qualite/lorientation-client-dans-le-cycle-de-la-qualite/>. [Consulté le: 22-juin-2022]
- [12] « L'approche processus et les types de processus ». [En ligne]. Disponiblesur: <http://www.axess-qualite.fr/approche-processus.html>. [Consulté le: 22-juin- 2022].
- [13] « A. V. Feigenbaum. Total Qualité Control, révisés (Fortieth Anniversaire Édition), Volume 1 .Princeton,N.J. : McGraw-Hill, 1991
- [14] «PDCA» , Wikipédia, thé free encyclopédie. 23 juin 2022
- [15]. Larousse Editions. Définitions : risque - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/risque/69557>
- [16] Larousse Editions. Définitions : danger - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/danger/21607>
- [17] 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 Châtenay-Malabry). 2018.
- [18] ISO/Guide 73:2009(fr), Management du risque — Vocabulaire [Internet]. Disponible sur:<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:guide:73:ed-1:v1:fr>
- [19] IFIS. Formation « Le management du risque dans un établissement exploitant ». 2017.
- [20] ACMS. Qu'est-ce qu'un risque professionnel ? [Internet]. Disponible sur:<https://www.acms.asso.fr/tags/qu%E2%80%99est-ce-qu%E2%80%99un-risque-professionnel>
- [21] Seetharam Kandarpa ASQ CMQ/OE, CPGP, CQA. ICH Q9 Quality Risk Management [Internet]. Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/ramu9682/ich-q9-quality-risk-management-52976101>
- [22] 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.

- [23] Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), N° 2014/1 bis
- [24] Gestion du risque de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique, ASPEC, 1993
- [25] Guide des bonnes pratiques de fabrication – Partie I, Chapitre 1 Système qualité pharmaceutique & Chapitre 6 Contrôle qualité. Disponible sur le site de l'ANSM : Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (sante.fr),
- [26] -21 CFR - part 211 current good manufacturing practices for finished pharmaceuticals, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>,
- [27] ASSURANCE QUALITE BAB ALI
- [28][29] -5 PROCEDURE HIKMA BAB ALI
- [30] Procédure HIKMA BAB ALI -ASSURANCE QUALITE-
- [31] HOHMANN. C. Méthodes et outils de résolution de problèmes, DMAIC, <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/six-sigma/six-sigma-les-basiques/168-dmaic>,
- [32] SOUDANT-DEPELCHIN. C. La gestion des déviations qualité sur un site de production pharmaceutique, Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, Université de Rouen 2012 -
- [33] LE COZ. E. (2001), Méthodes et outils de la qualité. *Technique de l'ingénieur*, 1 (A1770), 31 – 39. Qualité et qualité : Dossier complet | Techniques de l'Ingénieur (techniques-ingenieur.fr).
- [34] B. Mahadevan. Operations Management – Theory and Practice Second edition Pearson Education India, 2010 - 650 pages
- [35]: ARDOUIN. A, Thèse, Les outils qualité : moteurs de l'amélioration continue au sein de l'assurance qualité, 2008
- [36] Les 5 pourquoi - Définition / Outil / Technique [Internet]. Disponible sur: <https://commentprogresser.com/outil-5-pourquoi.html>
- [37] Guide des bonnes pratiques de fabrication – Partie III, Système qualité pharmaceutique ICH Q10. Disponible sur le site de l'ANSM : Bonnes pratiques de fabrication

de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (sante.fr),

[38] : TCHORELOFF. P, Cours du Master Management de la Qualité, La méthode de résolution de problème, 2010

[39] MIRASSOU ARRIPE. I, Thèse, Le traitement des anomalies dans les industries pharmaceutiques, 2004

[40] Pérez JR Handbook of Investigation and Effective CAPA Systems, 2ème édition. Milwaukee: ASQ Quality Press; 2016. 276 p.

[41] Camille Tréhel. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2015. Dumas

[42] <https://www.espacesoignant.com/soignant/qualite-des-soins-et-evaluation-des-pratiques/diagramme-de-pareto>

[43] MATTHIEU GREGOIRE, thèse : Optimisation de l'utilisation des céphalosporines en curatif et préventif d'infections bactériennes à partir de données PK/PD, de la pharmacocinétique de population, de simulations et d'une analyse du microbiote intestinal

[44] Jacobs A, Taccone FS, Roberts JA, *et al.* β -Lactam Dosage Regimens in Septic Patients with Augmented Renal Clearance. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6125556/>

[45] <https://www.piloter.org/qualite/roue-de-deming-PDCA.htm>

RESUME

Le processus de gestion des déviations et leurs CAPAs associées fait partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace. Ce processus à travers une analyse de risque a pour but d'apprécier, dès la détection de la déviation, les conséquences potentielles sur le produit.

La recherche systématique des causes doit s'appuyer sur des outils qualité spécifiques et une méthodologie d'investigation structurée. Cette structuration a pour objectif non seulement de simplifier et organiser la démarche de recherche de la cause racine et la mise en place de CAPAs efficaces, mais surtout de maîtriser le processus de gestion des déviations, et par conséquent maîtriser le risque qualité.

Selon la culture Lean Management, les déviations peuvent être considérées comme un obstacle et un frein à la démarche de l'amélioration continue, une source de coûts et de gaspillage sans valeur ajoutée à la qualité des produits. Mais si le processus de gestion des déviations et leurs CAPAs associées est correctement piloté, il permet de mettre en lumière des zones de défaillances et de les traiter avant d'avoir des récurrences ou des conséquences plus importantes, ce qui peut réduire les coûts de non-qualité.

Mais un traitement des déviations efficace requiert aussi du temps et de l'investissement etc'est bien là tout l'enjeu.

A travers un cas pratique. Cette thèse présente la démarche de gestion des déviations qualité dans un site de production pharmaceutique depuis l'apparition de l'événement jusqu'aux résultats obtenus et actions mises en place CAPAs . Ce problème permet de comprendre l'enjeu de la gestion des déviations au sein de l'industrie pharmaceutique.

Mots clés : Qualité – Production – Déviations – CAPA – Contamination croisée – Amélioration continue – Lean Management.

Abstract

The process for managing deviations and their associated CAPAs is an integral part of an effective pharmaceutical quality system. This process through a risk analysis aims to assess, as soon as the deviation is detected, the potential consequences on the product.

The systematic search for causes must be based on specific quality tools and a structured investigation methodology. This structuring aims not only to simplify and organize the search for the root cause and the implementation of effective CAPAs, but above all to control the process of managing deviations, and therefore to control the quality risk.

According to the Lean Management culture, deviations can be considered as an obstacle and a hindrance to the process of continuous improvement, a source of costs and waste with no added value to product quality. But if the process for managing deviations and their associated CAPAs is correctly managed, it makes it possible to highlight areas of failure and deal with them before having recurrences or more significant consequences, which can reduce the costs of non-compliance. -quality.

But effective treatment of deviations also requires time and investment and that is where the challenge lies.

Through a practical case. This thesis presents the process of managing quality deviations in a pharmaceutical production site from the onset of the event to the results obtained and actions implemented CAPAs. This problem makes it possible to understand the challenge of managing deviations within the pharmaceutical industry.

Key words : . Quality – Production – Deviations – CAPA – Cross contamination – Continuous improvement – Lean Management.