

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

**UNIVERSITÉ de BLIDA 1**  
**Faculté de Technologie**  
**Département de Génie des Procédés**



# Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

**MASTER EN GENIE DES PROCEDES**

**Spécialité : Pharmacie Industrielle**

Intitulé du mémoire

**Développement d'un système expert à base  
de connaissances pour la gestion des  
résultats hors spécification (OOS) en  
industrie pharmaceutique**

**Présenté par :**

Melle BOURELAF Lydia-sabrina

Melle BENYAHIA Kawther

**Encadré par :**

Dr CHERIET Nabil

Année universitaire 2022/2023

## ملخص

في مجال صناعة الادوية، يجب أن تمثل أي نتيجة اختبار لا اعتبارها مقبولة للاستخدام المقصود منها. يجب التحقيق في أي نتيجة يتم الحصول عليها لا تتوافق مع المواصفات وتوثيقها وفقا لإجراء من أجل تحديد أسبابها، لمعرفة تأثيرها المحتمل على المنتج مع تنفيذ الإجراءات التصحيحية والوقائية.

في سياق هذا العمل، من الضروري إلقاء نظرة نقدية في تقييم النتائج غير المطابقة للمواصفات وتنفيذ الحلول لتحسين العمليات. لذلك من الأهمية بمكان تطوير أداة أو منهجية تقدر أهميتها.

الغرض من هذه المذكرة هو تطوير نظام خبير قائم على قواعد البيانات لتسهيل إدارة النتائج غير المطابقة للمواصفات من أجل توجيه المسؤولين في اتخاذ القرارات.

هذا النهج يجعل من الممكن فهم أفضل لنتيجة خارج المواصفات التي تضمن سرعة وكفاءة علاجها وبالتالي تجنب تكرارها.

**الكلمات المفتاحية:** نظام الجودة، النتيجة خارج المواصفات، التحقيق، النظام الخبير.

## RESUME

En industrie pharmaceutique, tout résultat d'analyse de **contrôle qualité** doit se conformer pour être considéré comme acceptable pour son utilisation prévue. Tout résultat obtenu non-conforme aux spécifications doit faire l'objet d'une enquête et être documenté selon une procédure afin d'en identifier ses causes, de connaître son impact potentiel sur le produit avec la mise en place des CAPA.

Dans le cadre de ce travail, Il est essentiel de porter un regard critique dans l'évaluation des résultats hors spécifications et de mettre en place des solutions pour améliorer les processus. Il est donc crucial de développer un outil ou une méthodologie qui estime leur criticité.

Le but de ce mémoire consiste à développer un système expert à base de données pour faciliter la gestion des OOS afin d'orienter les responsables dans une prise de décision.

Cette approche permet de mieux comprendre un résultat hors spécifications chose qui assure la rapidité et l'efficacité de son traitement et donc éviter sa récurrence.

**Mots clés :** Système qualité, Résultat hors spécification, Investigation, Système expert.

## ABSTRACT

In the pharmaceutical industry, any test result **QC** must comply to be considered acceptable for its intended use. Any results obtained that do not conform to the specifications must be investigated and documented according to a procedure to identify the causes, to know its potential impact on the product with the introduction of CAPA.

As part of this work, it is essential to take a critical look at the evaluation of out-of-specification results and to put in place solutions to improve processes. It is therefore crucial to develop a tool or methodology that assesses their criticality.

The purpose of this dissertation is to develop an expert database system to facilitate the management of OOS results in order to guide decision-makers.

This approach allows a better understanding of an out-of-specification result which ensures the speed and efficiency of its treatment and therefore prevents its recurrence.

**Keywords:** Quality System, Out-of-Specification result, Investigation, Expert System.

## REMERCIEMENTS

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

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

*Plus particulièrement, nous tenons à remercier :*

- *Dr **CHERIET Nabil**, notre promoteur pour sa disponibilité, son suivi, son encouragement et la confiance qu'il nous a accordé pour la réalisation de ce projet.*
- *Mr **ANDJECHAIRI Fayçal** de nous avoir accueillis au niveau du laboratoire **HIKMA PHARMACEUTICALS**, pour son sens d'écoute, ses conseils et orientations.*
- *L'équipe du laboratoire **QC** du laboratoire **HIKMA PHARMACEUTICALS**, pour leur accueil, leur disponibilité, leur encouragement et surtout la bonne humeur tout au long la période du stage notamment **Mr M. LEGRAS, Mr N. DJILLALI, R. REGHAL, F. MESDOUI, A. BAALIOUAMER, F. BENAÏSSA, I. KECHOUT, A. BENCHETTARA, M. YATTOU, A. BOUDAMOUS, FZ. DECHIR.***

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

*Nous adressons nos sincères remerciement au cadre professoral du département génie des procédés notamment notre responsable de master **Pr. HADJ ZIANE Amel** pour son aide et ses orientations.*

*Enfin, Nous remercions tous ceux qui ont contribués de près ou de loin a la réalisation de ce travail.*

*Merci*

## **DEDICACE**

*Je dédie ce modeste travail*

***A mes chers parents Mohamed & Salima***

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Soyez assurés de ma profonde reconnaissance pour tout l'amour que vous m'avez donné.*

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

*Qu'Allah le tout Puissant vous protège et vous procure santé, bonheur et longue vie*

***A mon frère et mes sœurs***

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

***A mes chères grand-mères Zineb & Houria***

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

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

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

***A mes tantes, mes oncles, mes cousins et cousines***

***A mon amie et ma binôme Kawther***

***A mes collègues de la promotion 2022/2023***

*A tous mes enseignants et tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail*

*A tous ceux que j'aime, Merci.*

**LYDIA**

## **DEDICACE**

*À **ma chers parents et mes sœurs**, qui ont été ma source constante de soutien, d'encouragement et de compréhension tout au long de ce parcours. Votre amour inconditionnel et votre patience infinie ont été mes piliers et m'ont donné la force nécessaire pour atteindre cet accomplissement.*

*À **mes amis et mes proches**, pour leur amitié indéfectible, leurs encouragements incessants et leurs précieux conseils. Votre présence joyeuse dans ma vie a rendu cette aventure encore plus mémorable.*

*À **mes professeurs**, pour leur expertise, leurs enseignements et leur passion inspirante. Votre guidance éclairée m'a ouvert les portes du savoir et m'a poussé à me dépasser constamment.*

*Ce mémoire est le fruit d'une collaboration exceptionnelle, d'une amitié solide et d'un travail d'équipe sans faille. Je suis infiniment reconnaissante d'avoir eu la chance de partager cette expérience avec ma chère **binôme Lydia**.*

*Tout au long de ce parcours, nous avons affronté ensemble les défis, les doutes et les moments de stress. Nos discussions, nos échanges d'idées et nos efforts communs ont contribué à l'élaboration de ce travail abouti et notre capacité à travailler en harmonie a été la clé de notre réussite*

*Ce mémoire est le symbole d'une collaboration fructueuse et d'une amitié indéfectible. Je suis honorée d'avoir partagé ce projet avec toi.*

*Je souhaite également exprimer ma gratitude envers **notre encadrant monsieur CHERIET NABIL**, qui a su reconnaître et valoriser notre travail en duo. Sa confiance et leurs conseils ont été essentiels dans notre cheminement académique.*

*Je dédie ce mémoire à toutes les personnes qui ont fait partie de mon parcours. C'est grâce à vous que je suis devenu la personne que je suis aujourd'hui, et je vous en serai éternellement reconnaissant.*

**TABLE DES MATIERES**

**LISTE DES FIGURES**

**LISTE DES TABLEAUX**

**LISTE DES ABREVIATIONS**

**INTRODUCTION ..... 1**

**CHAPITRE I : GESTION DE LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE  
PHARMACEUTIQUE**

I.1. Les concepts liés à la qualité pharmaceutique .....	3
I.1.1. La qualité.....	3
I.1.2. L'assurance qualité.....	4
I.1.3. Contrôle de la qualité .....	5
I.2. Les instances réglementaires .....	5
I.2.1. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) .....	5
I.2.2. La pharmacopée européenne .....	8
I.2.3. International conference of harmonization (ICH) .....	8
I.2.4. International Organization for Standardization (ISO) .....	9
I.2.5. Les agences .....	9
I.3. La gestion du risque qualité .....	10
I.3.1. Définitions .....	10
I.3.2. Principes de la gestion du risque qualité .....	11
I.3.3. Processus général de gestion du risque qualité .....	11
I.3.4. Méthodologie de gestion du risque .....	12
I.3.5. Les outils de la gestion du risque qualité .....	12

**CHAPITRE II : TRAITEMENT DES RESULTATS HORS SPECIFICATIONS**

II.1. Historique des résultats hors spécifications.....	17
II.2. Définitions .....	17
II.2.1. Résultat hors spécification (OOS) .....	17
II.2.2. Résultat hors tendances (OOT).....	18
II.3. Le traitement des résultats OOS dans les référentiels .....	18
II.4. Les sources typiques d'évènements OOS .....	19
II.5. Processus de la gestion des résultats OOS .....	21

II.6. Les résultats hors spécifications et le devenir des lots.....	22
II.6.1. La libération des lots.....	22
II.6.2. La gestion du rejet des lots.....	24
II.6.3. Les conséquences liées aux OOS .....	24
II.6.4. Comment prévenir l'occurrence des OOS .....	25
<b>CHAPITRE III : GENERALITES SUR LES SYSTEMES EXPERTS</b>	
III.1. L'intelligence artificielle .....	26
III.1.2. Définition.....	26
III.1.3. Objectif de l'IA .....	27
III.1.4. Type de l'intelligence artificielle .....	27
III.2. Les systèmes experts.....	28
III.2.1. Définition.....	28
III.2.2. Architecture et la composition des systèmes experts .....	29
III.2.3. Système expert vs machine Learning : quelle différence ? .....	30
III.2.4. Processus de développement d'un système expert .....	30
III.2.5. Domaine d'application des SE.....	31
III.2.6 Représentation des connaissances.....	31
<b>CHAPITRE IV : APPROCHE DE GESTION DES RESULTATS HORS SPECIFICATIONS PAR UN SYSTEME EXPERT</b>	
IV.1. La gestion des résultats hors spécifications au niveau du laboratoire EL-HIKMA....	33
IV.2. Domaine d'application de la procédure traitement des résultats hors spécification et investigation HPA.....	33
IV.2.1. Processus d'investigation OOS .....	34
IV.3. Evaluation du risque lié aux OOS.....	41
IV.4. Approche de gestion des OOS par système expert .....	44
<b>CHAPITRE V : CONCEPTION ET IMPLEMENTATION DU SYSTEME</b>	
V.1. Conception du système.....	46
V.1.1. Le langage de programmation Delphi 10.2.....	46
V.1.2. Le SQL Server .....	48
V.1.3. Conception de la base de données .....	49
V.2. Implémentation du système .....	51
V.2.1. Fonctionnement de OOS EXPERT.....	51
V.3. Exemple applicable .....	56
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>59</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	
<b>ANNEXES</b>	

## LISTE DES FIGURES

Figure I.1 : la qualité du produit .....	4
Figure I.2 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique .....	11
Figure I.3 : La méthode QQQQCP.....	13
Figure I.4 : Le diagramme de Pareto.....	14
Figure I.5 : La roue de Deming.....	15
Figure I.6 : Le diagramme d'Ishikawa .....	16
Figure I.7 : La méthode des 5 Pourquoi .....	16
Figure II.1 : Processus d'investigation des résultats hors spécifications .....	22
Figure III.1 : Architecture d'un système expert .....	29
Figure III.2 : Représentation de la connaissance .....	32
Figure IV.1 : Les étapes d'investigation des résultats hors spécifications.....	34
Figure V.1 : Interface DELPHI 10.2.....	47
Figure V.2 : l'exécution de notre système dans Delphi 10.2 .....	47
Figure V.3 : La connexion au SQL server.....	48
Figure V.4 : L'interface de notre base de données .....	48
Figure V.5 : Interface de connexion du système .....	52
Figure V.6 : Interface d'accueil du système.....	52
Figure V.7 : Interface de menu identification de l'OOS.....	53
Figure V.8 : Interface de menu informations du produit .....	53
Figure V.9 : Interface de menu description de l'OOS .....	54
Figure V.10 : Interface du menu d'estimation de l'OOS .....	55
Figure V.11 : Interface de menu rapport d'estimation OOS .....	55

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau IV.1: Grille de l'évaluation de la probabilité .....	42
Tableau IV.2: Grille de l'évaluation de la détection .....	42
Tableau IV.3: Grille de l'évaluation de la sévérité.....	43
Tableau IV.4: Classification du risque de l'OOS .....	44
Tableau V.1: Données d'identification de l'OOS .....	49
Tableau V.2: Données d'informations du produit .....	50
Tableau V.3: Données de description de l'OOS .....	50
Tableau V.4: Données d'estimation de l'OOS .....	51

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AQ	Assurance Qualité.
CQ	Contrôle Qualité.
MP	Matière Première.
AC	Article de Conditionnement.
PA	Principe Actif.
PF	Produit Fini.
PI	Produit Intermédiaire.
PSF	Produit Semi-fini.
LD	Ligne Directrice.
ISO	International Organization for Standardization.
ICH	International Council for Harmonisation.
FDA	Food and Drug Administration.
ANPP	Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité.
PDCA	Plan-Do-Check-Act.
OOS	Out-Of-Specification.
OOT	Out-Of-Trend.
CGMP	Current Good Manufacturing Practices.
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.
AFSSAPS	L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
IA	Intelligence Artificielle.

SE	Systeme Expert.
BF	Base de faits.
BR	Base de règles.
SOP	Standard Operating Procedure.
RPN	Risk Priority Number.
QQOQCP	Quoi ? Qui ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ?

## INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est un secteur d'activité majeur qui rassemble plus de 150 laboratoires en Algérie. Cette dernière est soumise à une réglementation stricte en matière de qualité et de sécurité des produits. Pour répondre à ces exigences, ces derniers doivent mettre en place un système de gestion de la qualité performant. [1]

Au niveau des laboratoires pharmaceutique les résultats hors spécifications (OOS) sont un problème courant et peuvent avoir des conséquences graves pour la santé publique. Il est donc nécessaire de maîtriser la gestion des OOS et d'en faire l'évaluation à priori quelle que soit leur source. [2]

Le secteur pharmaceutique est en constante évolution et subit des révolutions profondes grâce aux différentes avancées technologiques, notamment l'intelligence artificielle. Les capacités de cette dernière permettent d'accélérer la découverte de nouveaux médicaments, optimiser les essais cliniques et améliorer les processus de recherche et développement. [3]

Les systèmes experts (systèmes à base de connaissances) est un outil informatique de l'intelligence artificielle conçu pour simuler le savoir-faire d'un expert humain dans un domaine précis en utilisant une base de connaissances spécifique à ce domaine. [4]

L'objectif de ce mémoire est de répondre à la problématique suivante : Comment améliorer et maîtriser la gestion des résultats hors spécifications par un système expert ?

Les systèmes experts sont une technologie prometteuse pour la gestion des résultats hors spécifications dans l'industrie pharmaceutique. L'application de ce système informatique nous permet de présenter une nouvelle approche rapide, efficace et accessible à tous les intervenants, y compris les moins expérimentés. Il permet de bien gérer les OOS rencontrés au niveau du laboratoire, les enregistrer et les classer.

Notre travail est structuré suivant cinq chapitres ; nous avons débuté par une introduction ensuite dans le premier chapitre nous avons exposé un bref aperçu de la qualité en industrie pharmaceutique les concepts fondamentaux, contexte réglementaire et la gestion de risque qualité.

Le deuxième chapitre porte sur la gestion des résultats hors spécifications (OOS) en industrie processus de traitement, classification, la libération et le devenir des lots.

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

Le quatrième chapitre présente en détail la gestion des OOS au niveau du laboratoire HIKMA.

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

**CHAPITRE I**  
**GESTION DE LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE**  
**PHARMACEUTIQUE**

## **CHAPITRE I : GESTION DE LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

### **I.1. Les concepts liés à la qualité pharmaceutique**

#### **I.1.1. La qualité**

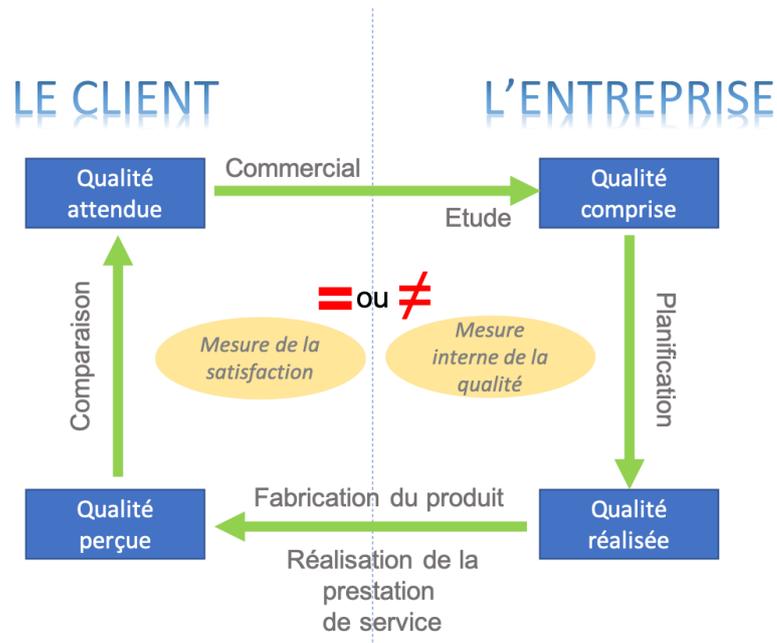
La qualité est un ensemble des caractéristiques d'une entité ayant une incidence sur sa capacité à satisfaire des besoins déclarés et implicites et à garantir la performance constante et fiable des services ou produits conformément aux exigences spécifiées. [5]

Selon La norme ISO 9000 définit la qualité comme « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences ». [6]

Dans la pratique, la qualité se décline sous deux formes :

- La qualité externe : c'est lorsqu'un produit ou service répond parfaitement aux besoins et attentes des clients. Au quotidien, de nombreuses entreprises perdent des parts de marchés, car elles ne parviennent pas répondre efficacement aux exigences clients.
- La qualité interne : C'est la maîtrise et l'amélioration du fonctionnement de l'entreprise. Les bénéficiaires sont la direction, le personnel de l'entreprise, les actionnaires ... et bien sûr les clients. Difficile de faire de la qualité externe sans qualité interne. [7]

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



**Figure I.1 : la qualité du produit**

### I.1.2. L'assurance qualité

C'est un large concept qui couvre tout ce qui peut influencer la qualité d'un produit ; c'est l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de qualité requise à l'usage destiné.

Les éléments de l'AQ sont conçus pour garantir que :

- Les médicaments sont fabriqués selon les BPF,
- Toutes les opérations (production et contrôle) sont clairement décrites,
- Toutes les responsabilités (direction et autre) sont clairement définies,
- Toutes les dispositions prises pour la fabrication, l'approvisionnement ... sont correctes,
- Tous les contrôles nécessaires, à tous les niveaux, sont bien réalisés ainsi que les validations,
- Le produit fini est bien fabriqué et contrôlé selon les procédures définies,
- Le pharmacien responsable certifie de la qualité du produit selon les exigences de dossier d'AMM, avant libération de chaque lot de production,

- Les dispositions prises en matière de stockage, expédition et manutention sont satisfaisantes,
- Une procédure d'auto-inspection existe avec des audits de qualité pour évaluer la qualité et l'efficacité du système. [8]

### I.1.3. Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement ;

Les exigences sont :

- Les installations adéquates, personnel formé, procédures agréées, sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis ainsi que la surveillance des paramètres de l'environnement.
- Des échantillons de MP, AC, PI, vrac et finis sont prélevés selon des méthodes approuvées,
- Des enregistrements sont effectués faisant preuve de tous les contrôles réalisés et toute déviation est enregistrée et examinée,
- Des échantillons de référence des MP et produits sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. [9]

## **I.2. Les instances réglementaires**

### I.2.1. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de

mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. [10]

Les BPF sont composées de 4 parties et de 19 annexes et lignes directrices qui viennent les compléter :

➤ Les 4 parties sont :

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

➤ La partie 1 est composée de 9 chapitres, sont les suivants :

- Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique
- Chapitre 2 : Personnel
- Chapitre 3 : Locaux et Matériel
- Chapitre 4 : Documentation
- Chapitre 5 : Production
- Chapitre 6 : Contrôle de la qualité
- Chapitre 7 : Activités externalisées
- Chapitre 8 : Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments
- Chapitre 9 : Auto-inspections

➤ La partie 2 : a pour objectif de fournir un guide des bonnes pratiques de fabrication des API dans le cadre d'un système de gestion de la qualité approprié. Cela comprend toutes les opérations de réception des matières, la production, le conditionnement, l'étiquetage, le contrôle de la qualité, la libération et le stockage.

- Pour la partie 3 : Concernant les documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication, elle reprend des textes de l'ICH Q9 relatifs au management du risque, et de l'ICH Q10, relatifs au système qualité pharmaceutique. Elle donne également des recommandations sur les exigences internationales pour la certification des lots.

Les 19 annexes et lignes directrices particulières, applicables aux 4 parties, viennent compléter et renforcer le guide :

- LD.1 : Fabrication des médicaments stériles
- Annexe 2 : Fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain
- LD.3 : Fabrication des médicaments radio pharmaceutiques
- LD.4 et LD.5 : Sans objet
- Annexe 6 : Fabrication des gaz médicinaux
- Annexe 7 : Fabrication des médicaments à base de plantes
- LD.8 : Echantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement
- LD.9 : liquides, crèmes et pommades
- LD.10 : Fabrication de préparations pressurisées en aérosol à inhaler, présentées en récipients munis d'une valve doseuse
- Annexe 11 : systèmes informatisés
- LD.12 : Utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments
- LD.13 : Fabrication des médicaments expérimentaux
- Annexe 14 : Fabrication des médicaments dérivés du sang ou du plasma sanguin
- Annexe 15 : Qualification et validation
- Annexe 16 : Certification par une personne qualifiée et libération des lots
- LD.17 : Libération paramétrique
- LD.18 : Sans objet
- LD.19 : Echantillon de référence et échantillon modèle. [11]

### I.2.2. La pharmacopée européenne

La Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) est un recueil de normes destinées au contrôle de la qualité des médicaments pendant les processus de développement, de production et de commercialisation. Les textes de la Pharmacopée Européenne sont appelés les « monographies » définissent des exigences de qualité, générales ou spécifiques, auxquelles doivent satisfaire les substances pharmaceutiques qui composent les médicaments, ainsi que les formes pharmaceutiques finales et les méthodes d'analyse. [12]

### I.2.3. International conference of harmonization (ICH)

La conférence internationale sur l'harmonisation a été fondée en 1990 par la Commission européenne et la Fédération Internationale de l'Industrie du Médicament (FIIM), rassemble des représentants des différents pays d'Europe, du Japon et des Etats-Unis. Elle a pour objectif d'atteindre un accord international sur les exigences d'enregistrement par le développement des lignes directrices (guidelines) ICH observateurs. La mission d'ICH est de conduire à une harmonisation des dossiers d'enregistrement à l'échelle mondiale afin de garantir que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité soient développés, enregistrés et maintenus sur le marché de la manière la plus effective possible tout en respectant des normes élevées de qualité de sécurité et d'efficacité. Ces lignes directrices, qui sont répartis en 4 catégories : Qualité (Q), Sécurité (S), Efficacité (E), Multidisciplinaires (M), intègrent aussi le format du dossier le document technique commun (CTD) qui sont accessibles sur le site Internet d'ICH.

Les lignes directrices de l'ICH couvrent actuellement 4 grandes catégories :

- ICH Q : International Conference on Harmonization Quality avec 14 lignes directrices sur la qualité depuis le principe actif jusqu'au produit fini.
- ICH S : International Conference on Harmonization Security avec 12 lignes directrices traitant les études précliniques in-vitro et in-vivo.
- ICH E : International Conference on Harmonization Efficacy avec 21 lignes directrices sur les études cliniques chez l'homme.
- ICH M : International Conference on Harmonization Multidisciplinary avec 15 lignes directrices utilisée dans le développement et la mise en place de ces guides. [13]

#### I.2.4. International Organization for Standardization (ISO)

L'Organisation internationale de normalisation est une organisation non gouvernementale, indépendante, dont les 168 membres sont les organismes nationaux de normalisation. Cette organisation fondée le 23 février 1947 a pour but de produire des normes internationales dans les domaines industriels et commerciaux et de faciliter leur coordination et unification. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques composés d'experts des domaines industriels, techniques et économiques.

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les Séries ISO 9000(Système de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire), ISO 9001(Systèmes de management de la qualité – Exigences), ISO 9004 (Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances durables. [14]

#### I.2.5. Les agences

##### I.2.5.1. Food and Drugs Administration (FDA)

La Food and Drug Administration (FDA) est l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux. Créé en 1906, ce service est responsable de la pharmacovigilance, c'est-à-dire des études, du contrôle et de la réglementation des médicaments avant leur commercialisation. [15]

Ces missions :

- La FDA est chargée de protéger la santé publique en garantissant l'innocuité, l'efficacité et la sécurité des médicaments humains et vétérinaires, des produits biologiques et des dispositifs médicaux, ainsi que la sécurité de l'approvisionnement alimentaire ;
- La FDA est également chargée de réglementer la fabrication, la commercialisation et la distribution des produits du tabac afin de protéger la santé publique et de réduire le tabagisme chez les mineurs ;
- La FDA est chargée de faire progresser la santé publique en contribuant à accélérer les innovations qui rendent les produits médicaux plus efficaces, plus sûrs et plus abordables et en aidant le public à obtenir les informations précises et scientifiques

dont il a besoin pour utiliser les produits médicaux et les aliments afin de maintenir et d'améliorer sa santé. [16]

#### I.2.5.2. Agence National des Produits Pharmaceutique (ANPP)

L'agence est une autorité administrative indépendante dotée de la personnalité morale et de l'autonomie financière. L'organisation et le fonctionnement ainsi que le statut des personnels de l'agence sont fixés par voie réglementaire. [17]

L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) est chargée d'évaluer l'efficacité, la qualité et la sécurité d'emploi des produits de santé. Sa compétence s'applique aux médicaments, aux matières premières, et aux dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine. [18]

#### I.2.5.3. Agence national de sécurité du médicament (ANSM)

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (abrégé ANSM) est un établissement public français. Elle a pour mission principale d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et produits de santé destinés à l'être humain. L'Agence du médicament a été créée par la loi no 93-5 de janvier 1993 et le décret no 93-265 du 8 mars 1993. En 1999, elle devient l'Afssaps jusqu'en 2012. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé, succède à l'Afssaps le 1er mai 2012. [19]

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

Selon l'ICH La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective.

#### I.3.1. Définitions

##### I.3.2.1. Qu'est-ce qu'un risque ?

Le risque se définit comme la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de sa gravité.

##### I.3.2.2. L'analyse de risque

Est l'estimation du risque associé aux dangers identifiés. C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité.

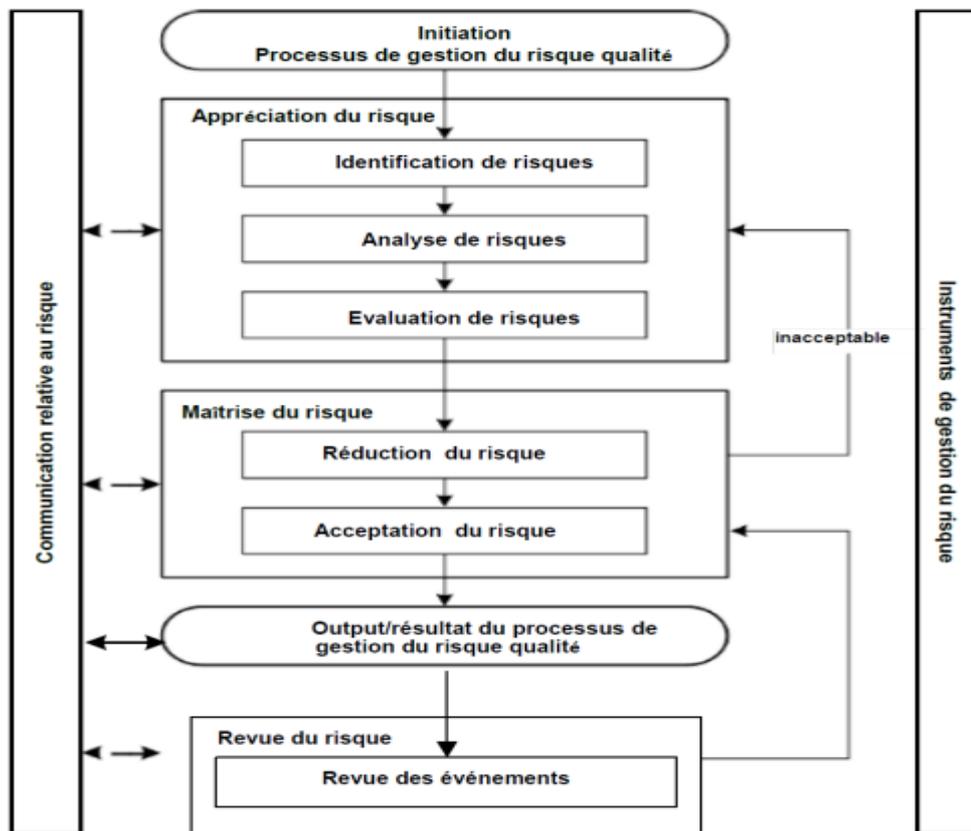
Avec certains outils de gestion du risque, la capacité à détecter les dommages (défectabilité) prend également en compte l'estimation du risque. [20]

### I.3.2. Principes de la gestion du risque qualité

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

- L'évaluation du risque qualité doit reposer sur la connaissance scientifique et, au final, est étroitement liée à la protection des patients ;
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionné au niveau de risque considéré.

Un modèle de gestion du risque qualité est schématisé dans le diagramme ci-dessous :



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

### I.3.3. Processus général de gestion du risque qualité

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

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

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

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

#### I.3.4. Méthodologie de gestion du risque

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

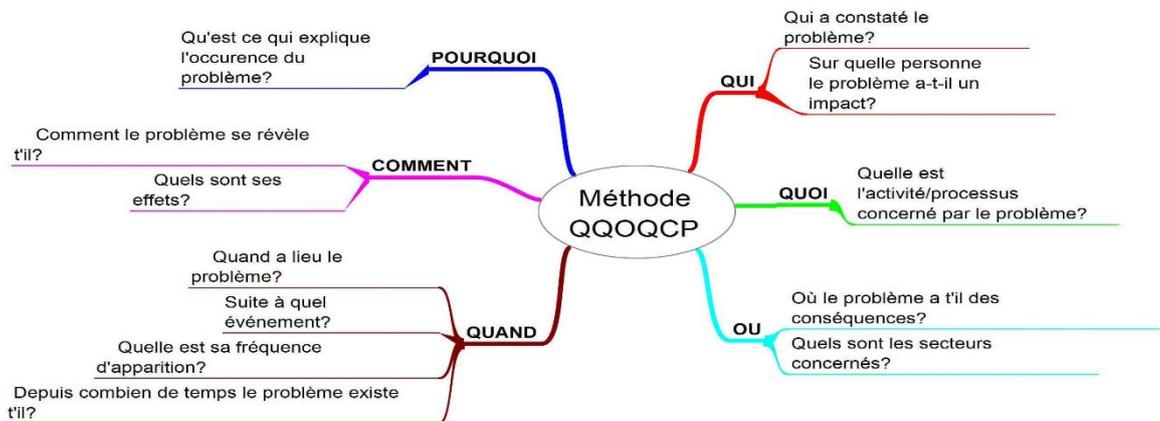
#### I.3.5. Les outils de la gestion du risque qualité

##### I.3.5.1. La méthode QOOQCP

C'est une méthode qui consiste à collecter et analyser toutes les informations pertinentes disponibles en posant diverses questions : Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Pourquoi. Sur le problème, la situation, les sujets préalablement définis. L'idée est de réfléchir de manière constructive pour trouver la cause principale du problème, la cause de l'item spécifique, définir les grandes lignes du plan d'action.

- Q - Quoi : objet, action, phase, opération.
- Q - Qui : parties prenantes, acteurs, responsables.
- O - Où : lieu, distance, étape.
- Q - Quand : moment, planning, durée, fréquence.

- C - Comment : matériel, équipement, moyens nécessaires, manières, modalités, procédures.
- P - Pourquoi : motivations, motifs, raisons d'être. [21]



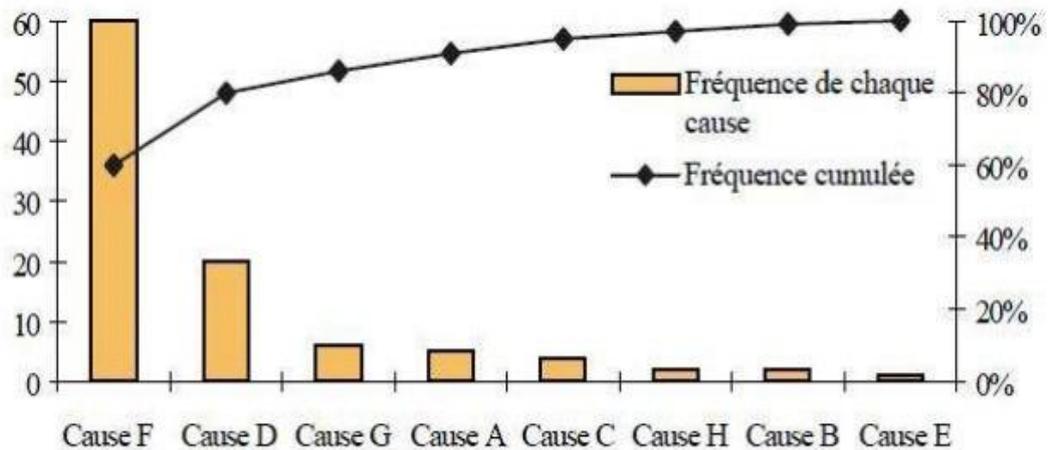
**Figure I.3 : La méthode QQQQCP**

#### I.3.5.2. Analyse des Modes de Défaillance, de leurs effets et de leur Criticité (AMDEC)

L'AMDEC est essentiellement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour les défaillances et risques associés aux procédés de fabrication. Toutefois, elle ne se limite pas à cet usage. L'issue d'une AMDEC est une « cotation » de risque relatif donnée à chaque mode de défaillance, utilisée pour les classer sur une base de risque relatif. [22]

#### I.3.5.3. Le diagramme de Pareto

Le diagramme de Pareto est un outil efficace de prise de décision, c'est un moyen simple pour classer les phénomènes par ordre d'importance. Il se présente sous la forme d'un histogramme classant les causes d'un problème en ordre décroissant, afin de mettre en évidence les causes principales. Les colonnes les plus grandes sont conventionnellement à gauche et décroissent vers la droite ; une ligne de cumul indique l'importance relative des colonnes. [23]



**Figure I.4 : Le diagramme de Pareto**

#### I.3.5.4. Brainstorming (remue-méninges)

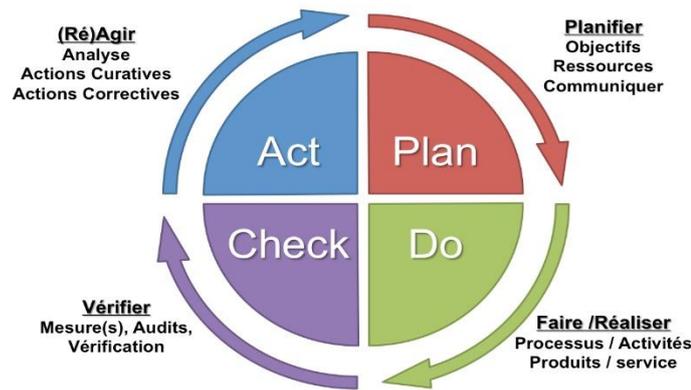
Il s'agit d'une séance de travail permettant de produire, en groupe, un maximum d'idées, dans un minimum de temps sur un thème donné. Cette technique est utilisée dans la plupart des étapes de la résolution de problèmes pour :

- Identifier le problème,
- Rechercher ses causes,
- Proposer des solutions à ce problème.

Le BRAINSTORMING doit être organisé par un animateur qui doit annoncer le but recherché, disposé d'un support pour noter les suggestions qui resteront visibles au groupe de réflexion, animer le groupe en favorisant la production d'idées. [24]

#### I.3.5.5. La roue de Deming

Cercle de l'amélioration continue, le PDCA est une méthode très utilisée pour améliorer la performance d'une organisation. Et ce, quel que soit le métier. La roue de Deming, du nom de son inventeur, propose un processus applicable à de très nombreuses problématiques. Apprenez comment mettre en œuvre cet outil afin d'en tirer pleinement profit dans le cadre de votre activité. [25]



**Figure I.5 : La roue de Deming**

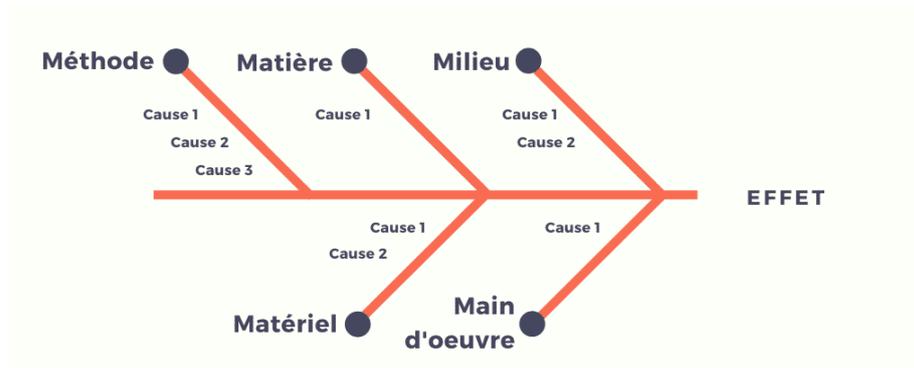
#### I.3.5.6. Diagramme d'Hishikawa

Le Diagramme cause-effet également appelé règle des 5 M se présente sous la forme d'une arborescence visualisant le problème d'un côté, et ses causes potentielles, de l'autre. Les causes sont les facteurs susceptibles d'influer sur le problème. Ces causes sont regroupées classiquement par familles, autour des 5 M

- Main-d'œuvre : les professionnels de toute catégorie, en y incluant la hiérarchie.
- Matériel : l'équipement, les machines, le petit matériel, les locaux...
- Matière : tout ce qui est consommable ou l'élément qui est à transformer par le processus.
- Méthode : correspond à la façon de faire, orale ou écrite (procédures, instructions...).
- Milieu : environnement physique et humain, conditions de travail, aspect relationnel...

Les principaux objectifs de ce diagramme :

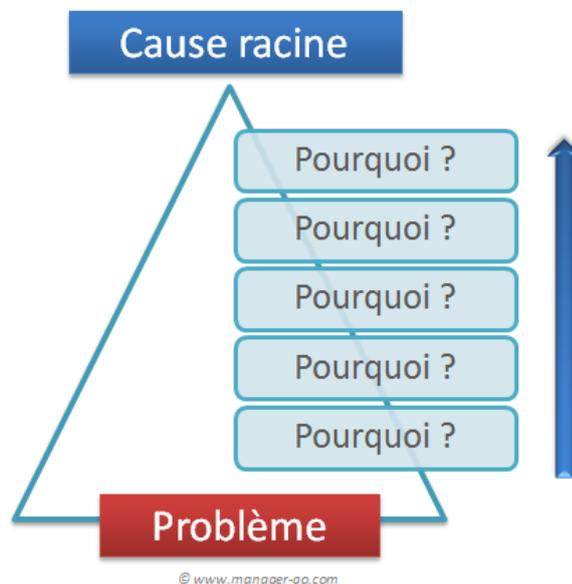
- Représenter les causes d'un dysfonctionnement ou d'un problème de façon claire et structurée.
- Classer les causes d'un dysfonctionnement ou d'un problème, en grandes familles. [26]



**Figure I.6 : Le diagramme d'Ishikawa**

### I.3.5.7. Les 5 pourquoi

Il s'agit d'une méthode de résolution de problème reposant sur un questionnement itératif (5 fois) "Pourquoi ?". Cette démarche permet d'affiner jusqu'à identifier la cause racine du problème. Ponctuel ou récurrent, il peut s'agir d'un dysfonctionnement technique, d'un défaut qualité, d'un problème managérial, stratégique, marketing, etc. se manifestant par différents symptômes. L'objectif est de juguler à la source et prévenir la réapparition de l'événement indésirable.



**Figure I.7 : La méthode des 5 Pourquoi**

Le principe est de partir de l'effet constaté « en l'occurrence le problème (ou l'effet) » et de remonter vers la cause racine par une succession de questions "Pourquoi ?". [27]

## **CHAPITRE II**

### **LA GESTION DES RESULTATS HORS SPECIFICATIONS**

## CHAPITRE II : TRAITEMENT DES RESULTATS HORS SPECIFICATIONS

En industrie pharmaceutique, la gestion des résultats hors spécifications doit être intégrée à d'autres processus de gestion de la qualité tels que les actions correctrices et préventives, la gestion des écarts et des incidents, les audits, la gestion des **réclamations** et le suivi des changements. Cette intégration permet aux entreprises pharmaceutiques d'avoir une visibilité complète et transparente au sein des processus qualité qui vont au-delà des résultats OOS/OOT. Le guide de la FDA sur le traitement des résultats hors spécifications existe depuis presque 10 ans, mais ce sujet fait toujours l'objet d'une attention particulière lors des inspections de la FDA car il permet d'évaluer la valeur du système qualité. Les cadres techniques doivent se documenter régulièrement pour maintenir leurs connaissances à jour.

### **II.1. Historique des résultats hors spécifications**

Les investigations des résultats hors spécifications ont été fondées sur les principes des CGMP par le juge A.M. Wolin en février 1993 ensuite repris par la FDA qui a rédigé et à présenter des directives pour le traitement des résultats OOS en 1998, qui ont été finalisées en 2006 et sont maintenant reconnues dans le monde entier comme l'étalon-or (Investigation Out-of-specification (OOS) Results For Pharmaceutical Production).

Ce guide récent fournit des éclaircissements utiles sur le sujet, mais la mise en œuvre pratique d'une investigation OOS reste complexe. Elle nécessite une compréhension approfondie des processus impliqués, basée sur des fondements scientifiques établissant les raisons de l'approche choisie. De plus, une métrologie rigoureuse doit être appliquée pour garantir la fiabilité des résultats. [28]

### **II.2. Définitions**

Les termes OOS et OOT apparaissent toujours en relation avec le traitement des résultats d'analyses divergents. Mais quelle est leur définition ?

#### **II.2.1. Résultat hors spécification (OOS)**

Tout résultat d'analyse en dehors des spécifications ou des critères d'acceptation, tout résultat obtenu non conforme aux spécifications doit faire l'objet d'une enquête et être

documenté selon une procédure. Cette procédure doit requérir l'analyse des données, l'évaluation de l'existence d'un problème significatif, l'affectation des tâches pour les actions correctives et les conclusions. Tout rééchantillonnage et / ou recontrôle après des résultats non conformes aux spécifications doivent être menés selon une procédure documentée. [29]

### II.2.2. Résultat hors tendances (OOT)

Un résultat d'analyse en dehors des tendances aux critères d'acceptation, tout résultat conforme aux spécifications mais hors tendance doit faire l'objet d'une enquête et être documenté selon une procédure. Cette procédure doit requérir l'analyse des données, l'évaluation de l'existence d'un problème significatif, l'affectation des tâches pour les actions correctives et les conclusions. Tout rééchantillonnage et / ou recontrôle après des résultats non conformes aux spécifications doivent être menés selon une procédure documentée. [30]

### II.3. Le traitement des résultats OOS dans les référentiels [31]

#### a) Les BPF (AFSSAPS Bulletin officiel n° 2011/8 bis) :

##### ➤ Chapitre 1 : Gestion de la Qualité

- 1.2 VI : « ...Des relevés sont établis... ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que qualitativement et quantitativement le produit obtenu est conforme à ses spécifications... ».
- 1.3 VI : « ... Des relevés sont établis ...en vue d'être comparés aux spécifications »
- 1.4.III : « Des revues Qualité comprennent notamment : une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes ».

#### Chapitre 6 : Contrôle de la Qualité

- 6.16 : « Les résultats doivent être enregistrés et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul doit être soigneusement vérifié ».
- 6.17 : « Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprendre au moins les données suivantes :

c) les références aux spécifications correspondantes ....

g) les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs. »

➤ Chapitre 6 : Contrôle de la Qualité (chapitres relatifs au programme de suivi de stabilité)

- 6.24 : « L'objet du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité et de déterminer s'il est, et si on s'attend à ce qu'il reste, toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage. »
- 6.32 : « Les résultats hors spécifications ou les tendances anormales doivent faire l'objet d'une investigation. Tout résultat hors spécification confirmé ou toute dérive significative doit être communiqué à l'autorité compétente. L'impact éventuel sur les lots mis sur le marché doit être examiné selon les principes du chapitre 8 du présent guide et en concertation avec les autorités compétentes.

**b) ISO 9001 ,2000 :**

- 8.3 : « Lorsque le produit ne passe pas avec succès les contrôles et/ou les essais, les procédures de maîtrise des non conformités doivent s'appliquer. Obligation de recherche des causes de non-conformité ainsi que l'enregistrement des résultats de cette recherche »

**c) Le guide « Guidance for Industry–Investigating Out-of Specification OOS » de la Food and Drug Administration (FDA):**

Document général qui décrit ce qui doit être fait mais ne décrit pas comment faire.

**d) Le document du Medicines and Healthcare products. Regulatory Agency (MHRA):**

Présentation qui décrit une méthodologie détaillée relative à l'ensemble du traitement des résultats hors tendance ou hors spécification.

**II.4. Les sources typiques d'évènements OOS [32]**

Les résultats hors spécifications peuvent provenir de n'importe quel endroit de l'installation de production ou de contrôle de la qualité où les tests sont effectués et comparés aux spécifications approuvées. Voici les sources ou catégories courantes d'évènements OOS :

- **Catégorie 1** : erreur de laboratoire :

Types d'erreurs de laboratoire, y compris erreur d'analyste, calculs incorrects et équipement défectueux, utilisation d'étalons incorrects ou erreur de préparation et de mesure

d'échantillon. La confirmation que c'était la cause de la condition OOS ne constituerait pas une défaillance du produit.

Les erreurs de laboratoire devraient être relativement rares. Les erreurs fréquentes suggèrent un problème qui pourrait être dû à une formation inadéquate des analystes, à un équipement mal entretenu ou mal calibré ou à un travail négligeant. Chaque fois qu'une erreur de laboratoire est identifiée, le laboratoire doit déterminer la source de cette erreur et prendre des mesures correctives pour éviter qu'elle ne se reproduise.

- **Catégorie 2** : Manque de précision de la méthode :

Dans la décision juridique initiale concernant les conditions OOS, cette catégorie n'était pas reconnue, car il était supposé que toutes les méthodes d'essai validées devraient avoir une précision adéquate.

Les résultats individuels peuvent tomber en dehors des spécifications par hasard uniquement en raison de la variation inhérente au sein du test. La confirmation que c'était la cause de la condition OOS ne constitue pas une défaillance du produit. Cependant, cela indiquerait que la validité de la méthode d'essai est discutable en raison d'un manque de précision.

- **Catégorie 3** : erreur non liée au processus ou erreur de l'opérateur dans la fabrication

Cette catégorie concerne les erreurs humaines ou mécaniques qui se produisent au cours du processus de fabrication. Par exemple, le défaut d'ajouter un composant, une erreur de l'opérateur, un dysfonctionnement de l'équipement ou une contamination croisée, etc. La confirmation que cela était la cause constituerait une défaillance d'un lot spécifique de produit.

- **Catégorie 4** : Problème de processus ou de fabrication

Cette catégorie concerne les erreurs de processus ou de fabrication dues au contrôle des processus. Par exemple, temps de mélange incorrects, hétérogénéité des mélanges.

La confirmation que c'était la cause de la condition OOS constituerait une défaillance dans ce lot particulier, mais pourrait également signifier que d'autres lots pourraient être touchés en tant que défaillances potentielles.

## **II.5. Processus de la gestion des résultats OOS [33]**

Les réglementations sont très sensibles quant à la manière dont tout résultat de test hors spécifications doit être effectué. Les fabricants de produits pharmaceutiques sont tenus d'avoir des procédures écrites sur les mesures à prendre lorsqu'un résultat ne répond pas aux spécifications.

Tous les événements OOS doivent faire l'objet d'une enquête et être résolus en temps opportun. Toutes les enquêtes, conclusions, décisions et actions correctives doivent être documentées et conservées dans les dossiers officiels du laboratoire pour ce lot particulier.

L'investigation comporte plusieurs étapes, depuis l'évaluation initiale en laboratoire jusqu'à l'investigation détaillée de la fabrication :

- Déclaration du résultat hors spécification :

Tout résultat reportable issu de la procédure analytique doit être déclaré s'il est en dehors des spécifications.

- Une enquête préliminaire au laboratoire :

Enquête initiée et documentée faisant suite à un résultat hors spécification afin de déterminer si l'origine de l'OOS est liée à une erreur de laboratoire (analytique ou technique).

- Une enquête élargie :

Enquête menée quand l'enquête laboratoire préliminaire n'a pas permis de conclure à une erreur de laboratoire. L'enquête consiste en une revue de production et une enquête laboratoire approfondie. Si nécessaire, elle est étendue aux autres départements potentiellement concernés de l'entreprise.

- Evaluation des résultats, documentation de l'investigation et clôture de l'OOS :

Les résultats OOS doivent être clôturés dans un délai défini et documenter dans un rapport d'investigation.

Le schéma ci-dessous récapitule les étapes de l'analyse des résultats hors spécifications :

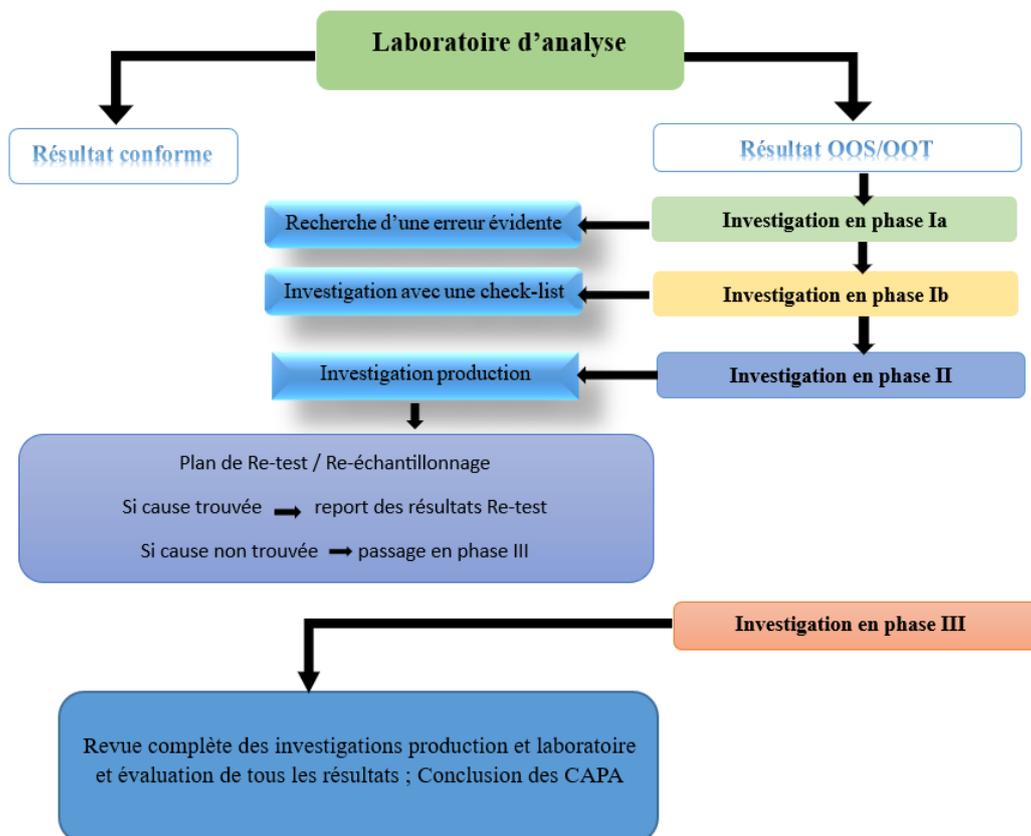


Figure II.1 : Processus d'investigation des résultats hors spécifications

## **II.6. Les résultats hors spécifications et le devenir des lots [34]**

### **II.6.1. La libération des lots**

Un résultat OOS confirmé n'entraîne pas automatiquement un rejet de lot. La décision du rejet devra prendre en compte l'analyse du risque patient. Où la criticité et l'ensemble des résultats aideront à la décision d'accepter ou non un lot.

La gestion des résultats hors spécifications diffère selon que le produit a déjà été libéré et mis sur le marché ou non.

**a. Avant la décision de libération de lot par la personne qualifiée et la mise sur le marché du lot**

Les conditions pour la certification et la libération de lots de médicaments à usage humain ou vétérinaire, ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM), sont définies dans la ligne directrice 16 des BPF.

Aucun des éléments de cette ligne directrice n'autorise un responsable pharmaceutique à libérer des lots qui ne respecteraient pas les spécifications fixées dans l'AMM et qui concernent le produit fini, les substances actives, les excipients et les articles de conditionnement.

Le processus de libération de lot comprend les étapes suivantes :

- ✓ La vérification de la fabrication et du contrôle du lot conformément aux procédures de libération définies.
- ✓ La certification du lot de produit fini effectuée par une Personne Qualifiée, attestant que le lot est conforme aux BPF et aux exigences de son AMM. Cette étape représente la libération du lot.
- ✓ Le transfert dans un stock destiné à la vente et/ou à l'exportation du lot de produit fini, qui doit prendre en compte la certification effectuée par la Personne Qualifiée. Si le transfert est réalisé dans un site différent de celui dans lequel la certification a lieu, cette disposition doit alors être documentée dans un accord écrit établi entre les sites concernés.

**b. Après la libération du lot par la personne qualifiée et sa mise sur le marché**

Un résultat hors spécification ou une tendance anormale significative, mis en évidence lors de programme de suivi de la stabilité en continu ou lors d'autres circonstances, est enregistré et investigué.

L'investigation sur les causes et l'appréciation du risque, que l'OOS peut représenter pour la santé publique, sont conduites sous l'autorité de la Personne Qualifiée.

Pour le classement du défaut, la Personne Qualifiée s'appuie sur la grille d'analyse de risque incluse dans le rapport de déclaration d'un défaut qualité produit et sur la procédure de gestion des défauts qualité et des rappels de lot d'un médicament.

Le score de criticité obtenu permet de classer le défaut qualité suivant le risque qu'il représente et d'établir le périmètre de rappel le plus adapté à la réduction ou la suppression du risque encouru.

Les mesures de réduction du risque sont alors prises au moment le plus approprié de l'investigation.

### II.6.2. La gestion du rejet des lots

Dans l'industrie pharmaceutique, les lots non conformes sont traités de manière rigoureuse pour garantir la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques. Voici quelques étapes typiques du traitement des lots non conformes :

- ✓ Identification : les lots non conformes sont identifiés grâce à des contrôles qualité rigoureux et des procédures de traçabilité.
- ✓ Quarantaine : les lots non conformes sont mis en quarantaine pour éviter leur utilisation accidentelle.
- ✓ Enquête : une enquête est menée pour déterminer la cause de la non-conformité et évaluer les risques pour la santé publique.
- ✓ Correction : des actions correctives sont mises en place pour corriger la non-conformité et éviter qu'elle ne se reproduise.
- ✓ Validation : les actions correctives sont validées pour s'assurer qu'elles sont efficaces et qu'elles ne compromettent pas la qualité du produit.
- ✓ Documentation : toutes les étapes du traitement des lots non conformes sont documentées pour permettre une traçabilité complète.
- ✓ Destruction : si le lot non conforme ne peut pas être réparé ou reconditionné, il est détruit de manière appropriée pour éviter tout risque pour la santé publique.

Il est important de noter que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définissent des normes strictes pour le traitement des lots non conformes dans l'industrie pharmaceutique. Les entreprises pharmaceutiques doivent suivre ces normes pour garantir la qualité et la sécurité de leurs produits. [35]

### II.6.3. Les conséquences liées aux OOS

Les résultats hors spécifications (OOS) dans l'industrie pharmaceutique peuvent avoir des conséquences graves pour une entreprise. En effet, ces résultats indiquent que les produits

ne répondent pas aux spécifications requises et peuvent donc être considérés comme non conformes. Cela peut entraîner des retards dans la production, des coûts supplémentaires pour les tests et les analyses, ainsi que des risques pour la sécurité des patients, des plaintes du marché et le rejet de lots commerciaux, entraînant une perte d'inventaire. Les responsables doivent donc gérer ces résultats de manière appropriée en suivant les bonnes pratiques en prenant des mesures correctives pour éviter leur réapparition. [36]

#### II.6.4. Comment prévenir l'occurrence des OOS

Les OOS peuvent être détectés lors des tests et du suivi des PA, PF, PSF... etc. Il existe plusieurs mesures préventives pour éviter l'apparition de résultats hors spécifications (OOS) dans l'industrie pharmaceutique. Tout d'abord, il est important de mettre en place un processus de contrôle qualité robuste et bien défini pour s'assurer que le médicament correspond aux spécifications et est sûr pour être commercialisé et de mener une enquête approfondie pour déterminer la cause de l'écart et prendre des mesures correctives pour éviter leur occurrence. Les normes pour l'investigation des résultats OOS sont définies pour l'industrie pharmaceutique, mais la démarche à suivre pour traiter un résultat OOS peut varier en fonction de la criticité des spécifications de fabrication ou d'analyse en cause. La FDA américaine a défini des normes pour l'investigation des résultats OOS, et les directives de la FDA et de la MHRA servent de précieux conseils à toute entreprise cherchant à développer son approche pour traiter les résultats OOS, OOT et atypiques. Il est également essentiel de documenter le processus d'enquête, les conclusions et les actions prises pour se conformer aux réglementations. Enfin, il est important de prendre des mesures correctives et préventives pour éviter que cela ne se reproduise à l'avenir. [37]

## **CHAPITRE III**

# **GENERALITES SUR LES SYSTEMES EXPERTS**

## **CHAPITRE III : GENERALITES SUR LES SYSTEMES EXPERTS**

De nos jours, les êtres humains et les machines génèrent des données plus vite qu'il n'est humainement possible de les absorber et de les interpréter pour prendre des décisions complexes. L'intelligence artificielle est la base de tout apprentissage par un ordinateur et représente l'avenir des processus décisionnels complexes.

Depuis au moins le premier siècle avant notre ère, l'Homme s'est penché sur la création de machines capables d'imiter le raisonnement humain. Le terme « intelligence artificielle » a été créé plus récemment, en 1955 par John McCarthy. En 1956, John McCarthy et ses collaborateurs ont organisé une conférence intitulée « Dartmouth Summer Research Project on Artificiel Intelligence » qui a donné naissance au machine Learning, au Deep Learning, aux analyses prédictives et, depuis peu, aux analyses prescriptives. Un nouveau domaine d'étude est également apparu : la science des données.

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

#### **III.1.2. Définition**

L'intelligence artificielle (IA) est un processus d'imitation de l'intelligence humaine qui repose sur la création et l'application d'algorithmes exécutés dans un environnement informatique dynamique. Son but est de permettre à des ordinateurs de penser et d'agir comme des êtres humains.

Pour y parvenir, trois composants sont nécessaires :

- Des systèmes informatiques ;
- Des données avec des systèmes de gestion ;
- Des algorithmes d'IA avancés (code).

Pour se rapprocher le plus possible du comportement humain, l'intelligence artificielle a besoin d'une quantité de données et d'une capacité de traitement élevées. [38]

### III.1.3. Objectif de l'IA [39]

L'intelligence artificielle c'est la chose qui fera progresser l'humanité encore plus loin que ce que nous avons déjà réalisé

Alors, quels sont les objectifs de l'avenir de l'IA ? Voici les huit buts et objectifs de l'intelligence artificielle :

- Résolution des problèmes
- Façonner l'avenir de chaque entreprise
- Accomplir des tâches multiples
- Créer une synergie entre les humains et l'IA
- Aide à la planification
- Exécute des tâches plus complexes.

### III.1.4. Type de l'intelligence artificielle [40]

Il existe trois types d'IA : l'intelligence artificielle étroite (ANI), et l'intelligence artificielle forte

- **L'intelligence artificielle étroite (ANI)**

Dite aussi faible se concentre sur une problématique précise, en ce sens elle est donc monotâche. L'IA faible vise à reproduire des facultés cognitives spécifiques, comme le traitement du langage naturel ou la reconnaissance d'images par exemple.

On peut ainsi dire qu'elle simule un comportement ou une faculté humaine, mais sans conscience. Il s'agit d'un outil particulièrement performant dans le sens où il est capable d'automatiser des tâches. Il tire parti des algorithmes d'apprentissage machine (machine Learning ou apprentissage automatisé).

- **L'intelligence artificielle forte**

Selon la théorie de l'intelligence artificielle forte, l'IA pourrait développer une conscience, une sensibilité et une volonté autonome, sur le modèle de l'être humain.

L'objectif de l'IA forte est de créer une intelligence complexe conçue pour aborder l'ensemble des problèmes que l'homme est capable d'appréhender, comme le cerveau humain peut le faire naturellement.

- **Différence entre intelligence artificielle forte et intelligence artificielle faible**

L'intelligence artificielle faible utilise l'IA pour des tâches précises. Elle peut réaliser des calculs, traiter un grand volume de données, résoudre des problèmes spécifiques et apprendre de manière automatisée. Mais elle n'a pas de conscience propre et agit en fonction de la manière dont elle a été programmée par l'être humain. Par contre L'IA forte est la vision de l'IA de demain, elle a pour but de créer des machines autonomes dotées de conscience. Aujourd'hui, l'IA intégrée dans les applications et les machines appartient à l'IA faible. L'IA forte constitue en revanche le défi et certainement le projet le plus ambitieux de l'IA.

### **III.2. Les systèmes experts**

Les experts humains sont capables d'effectuer un niveau élevé de raisonnement grâce à leur grande expérience et connaissance sur leurs domaines d'expertise. Les systèmes experts sont apparus dans les années 70, ce sont des programmes conçus pour simuler le savoir-faire d'un expert dans un domaine précis, pour cela ils utilisent la connaissance correspondante au domaine afin de fournir une performance comparable à l'expert humain. En général, les concepteurs de systèmes experts effectuent l'acquisition des connaissances grâce à un ou plusieurs interviews avec l'expert du domaine. Aujourd'hui, les systèmes experts constituent une technologie bien définie faisant partie des systèmes à base de connaissances. Les systèmes experts appartiennent à l'intelligence artificielle car ils ne font pas qu'exécuter les tâches seulement, comme le ferait un ordinateur utilisant un algorithme simple dont l'exécution se répète et est toujours la même ; les systèmes experts apprennent au fur et mesure qu'ils exécutent les instructions, c'est l'aspect le plus intéressant, qui les particularise.

#### **III.2.1. Définition**

Un système-expert, selon la définition proposée par J.C. Pomerol, est un outil informatique d'intelligence artificielle, conçu pour simuler le savoir-faire d'un spécialiste, dans un domaine précis et bien délimité, grâce à l'exploitation d'un certain nombre de connaissances fournies explicitement par des experts du domaine. Il permet de modéliser le raisonnement d'un expert, de manipuler des connaissances sous une forme déclarative, d'en faciliter l'acquisition, la modification et la mise à jour et de produire des explications sur la façon dont sont obtenus les résultats d'une expertise. [41]

Un système expert est divisé en deux sous - systèmes :

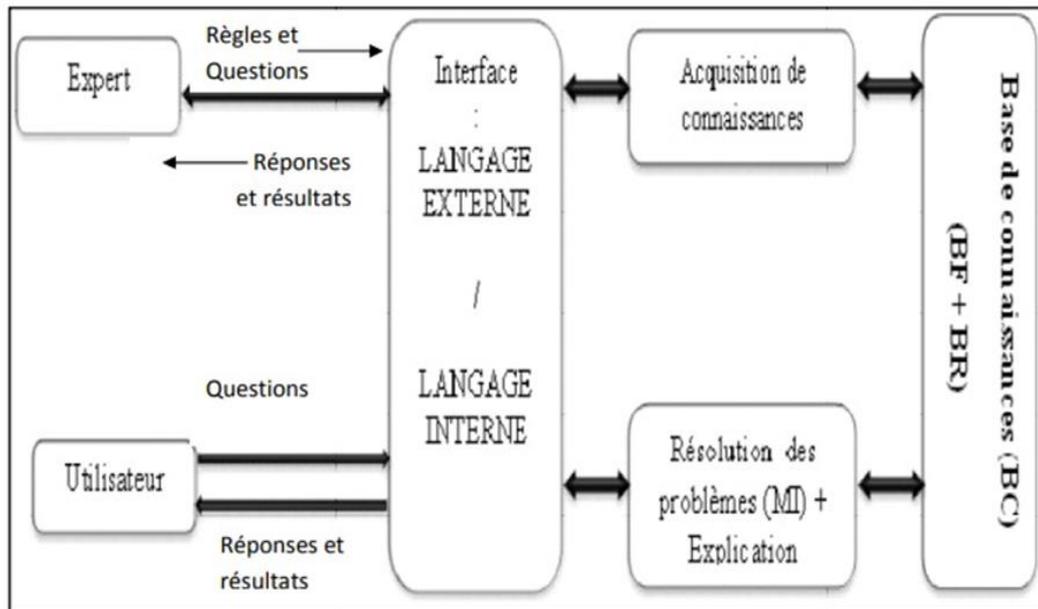
- Le moteur d'inférence

- La base de connaissances

La base de connaissances représente des faits et des règles. Le moteur d'inférence applique les règles aux faits connus pour en déduire de nouveaux faits.

### III.2.2. Architecture et la composition des systèmes experts [42]

L'architecture d'un système expert typique est constituée de plusieurs modules, montre la figure suivante :



**Figure III.1 : Architecture d'un système expert**

Les systèmes experts se composent principalement de :

- L'interface utilisateur : sert à simplifier la communication, elle peut utiliser la forme question-réponse, le menu, le langage naturel etc.
- La base de connaissances : contient les connaissances concernant la résolution du problème et dispose des deux bases suivantes :

La Base de Faits (BF) : est l'une des entrées d'un moteur d'inférence. Elle contient les connaissances représentant des états considérés comme prouvés. C'est la mémoire de travail du SE. Elle est variable au cours de l'exécution et vidée lorsque l'exécution est terminée. Les faits peuvent prendre des formes plus ou moins complexes.

La Base de Règles (BR) : La base de règles contient les connaissances expertes, c'est-à-dire qu'elles représentent les raisonnements effectués par un expert. Elles sont appelées les unes

à la suite des autres afin de créer des enchaînements de raisonnements. Tous ces raisonnements peuvent être représentés sous la forme de règles de production du type « Si condition alors action ». Toutefois, cette représentation peut varier suivant le contexte de l'application.

- Le module d'explication : permet au système expert d'expliquer son raisonnement.
- Un moteur d'inférence : permet de conduire des raisonnements logiques en utilisant conjointement la base de faits et la base de règles. Selon différentes stratégies, le moteur d'inférence utilise des règles, les interprète, les enchaîne jusqu'à arriver à un état représentant une condition d'arrêt. Ces dernières dépendent du moteur et de la base de connaissances implémentée. En général, l'exécution de règles par le moteur d'inférence influe sur l'état des faits et éventuellement sur les autres règles.

### III.2.3. Système expert vs machine Learning : quelle différence ?

Le système expert est un outil de résolution des problèmes, tandis que le machine Learning est une méthode d'apprentissage. Là où un système expert va s'attacher à reproduire les décisions ou le comportement humain en suivant des règles strictes et précises, le machine Learning repose sur l'apprentissage automatique, soit sur sa capacité à améliorer ses propres performances de résolution de tâches, sans être explicitement programmé pour cela. Les deux ont besoin de grandes bases de données pour fonctionner. [43]

### III.2.4. Processus de développement d'un système expert

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

- 1) Détermination des exigences du système ;
- 2) Acquisition des connaissances ;
- 3) Développement des composants ;
- 4) Réalisation des tests de validation ;
- 5) Rédaction des procédures de maintenance et la documentation.

### III.2.5. Domaine d'application des SE

Les systèmes experts sont utilisés dans de nombreux domaines en informatique, biologie, médecine, mathématique, géologie, chimie, pharma...etc.

- Application des systèmes experts dans l'industrie pharmaceutique [44]

Les systèmes experts sont utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour aider à la prise de décision et à la résolution de problèmes complexes. Voici quelques exemples d'utilisation des systèmes experts dans l'industrie pharmaceutique :

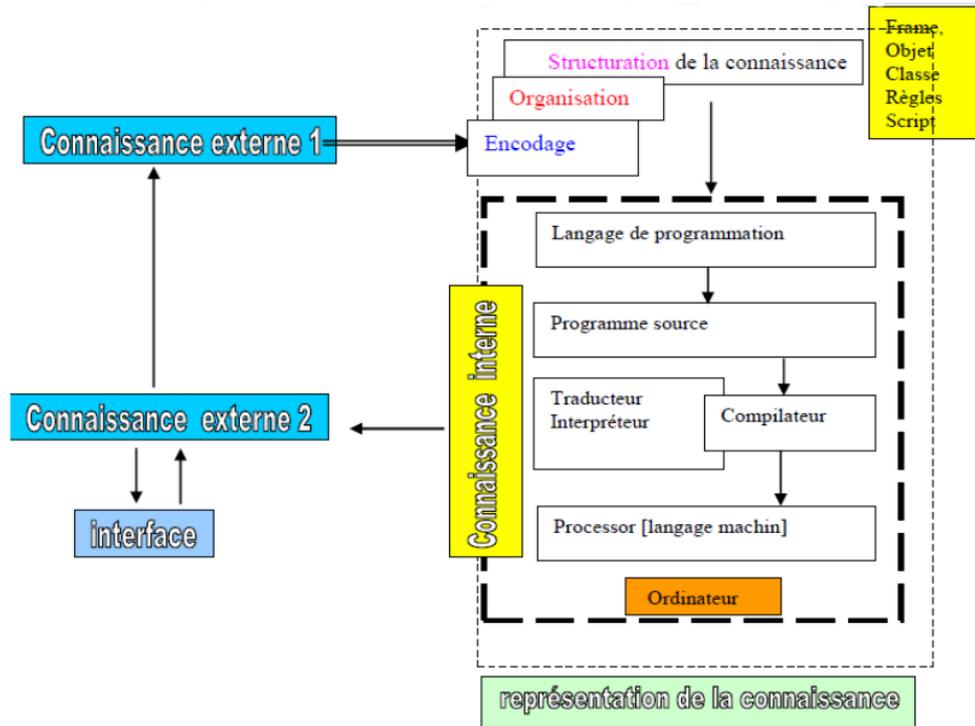
- Gestion des changements : les systèmes experts peuvent être utilisés pour gérer les changements dans les procédures opératoires standard (SOP) et pour évaluer les risques associés à ces changements.
- Conformité réglementaire : les systèmes experts peuvent être utilisés pour garantir la conformité aux réglementations en vigueur dans l'industrie pharmaceutique.
- Gestion de la qualité : les systèmes experts peuvent être utilisés pour améliorer la qualité des produits pharmaceutiques en identifiant les problèmes de qualité et en proposant des solutions.
- Gestion des eaux : les systèmes experts peuvent être utilisés pour concevoir et gérer les installations d'eau à usage pharmaceutique.
- Gestion des déchets : les systèmes experts peuvent être utilisés pour optimiser la gestion des déchets dans l'industrie pharmaceutique.

Ces exemples ne sont pas exhaustifs et il existe de nombreux autres domaines d'application des systèmes experts dans l'industrie pharmaceutique. Les systèmes experts sont des outils précieux pour améliorer l'efficacité et la qualité des processus dans l'industrie pharmaceutique.

### III.2.6 Représentation des connaissances [45]

Ce nouveau thème de recherche, déjà apparu avec le traitement des langues naturelles, se développe avec l'utilisation et l'étude des systèmes experts, que l'on appellera alors souvent systèmes à base de connaissances. Plusieurs formalismes sont utilisés :

- La logique avec le calcul des prédicats d'ordre 0 ou 1 ou intermédiaire (0+) ;
- Les logiques non classiques (flou, possibilités, ...) ;
- Les règles (déduction, réécritures, actions conditionnelles, ...) ;
- Le formalisme objet (objets, classes, instances, propriétés, héritage).



**Figure III.2 : Représentation de la connaissance**

La représentation des connaissances constitue un enjeu majeur en intelligence artificielle. En effet, la façon de représenter les connaissances associées à un problème considéré peut faire en sorte que sa résolution soit plus ou moins facile. De façon générale, l'utilisation de plusieurs modes de représentation des connaissances permet une mise en œuvre plus efficace des outils de traitement des connaissances dans le cadre de la résolution de problèmes spécifiques. [46]

## **CHAPITRE IV**

# **APPROCHE DE GESTION DES RESULTATS HORS SPECIFICATIONS PAR UN SYSTEME EXPERT**

## **CHAPITRE IV : APPROCHE DE GESTION DES RESULTATS HORS SPECIFICATIONS PAR UN SYSTEME EXPERT**

### **IV.1. La gestion des résultats hors spécifications au niveau du laboratoire EL-HIKMA**

Ce travail est basé sur des cas réels rencontrés lors de notre stage de fin d'études au niveau du laboratoire HIKMA Pharmaceuticals.

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

En Algérie, HIKMA a 4 usines :

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

### **IV.2. Domaine d'application de la procédure traitement des résultats hors spécification et investigation HPA**

L'objectif de cette procédure est de décrire les démarches à suivre pour mener une investigation, établir des rapports et tirer une conclusion lors des résultats OOS obtenus dans les laboratoires QC.

Elle est applicable à tout résultat hors spécification touchant :

- Matière première.
- Article de conditionnement.
- Produit semi fini ou produit fini.
- Produit de stabilité commercialisés et non périmés.
- Lot de validation.

#### IV.2.1. Processus d'investigation OOS

Le traitement des résultats hors spécifications est représenté par le logigramme ci-dessous :

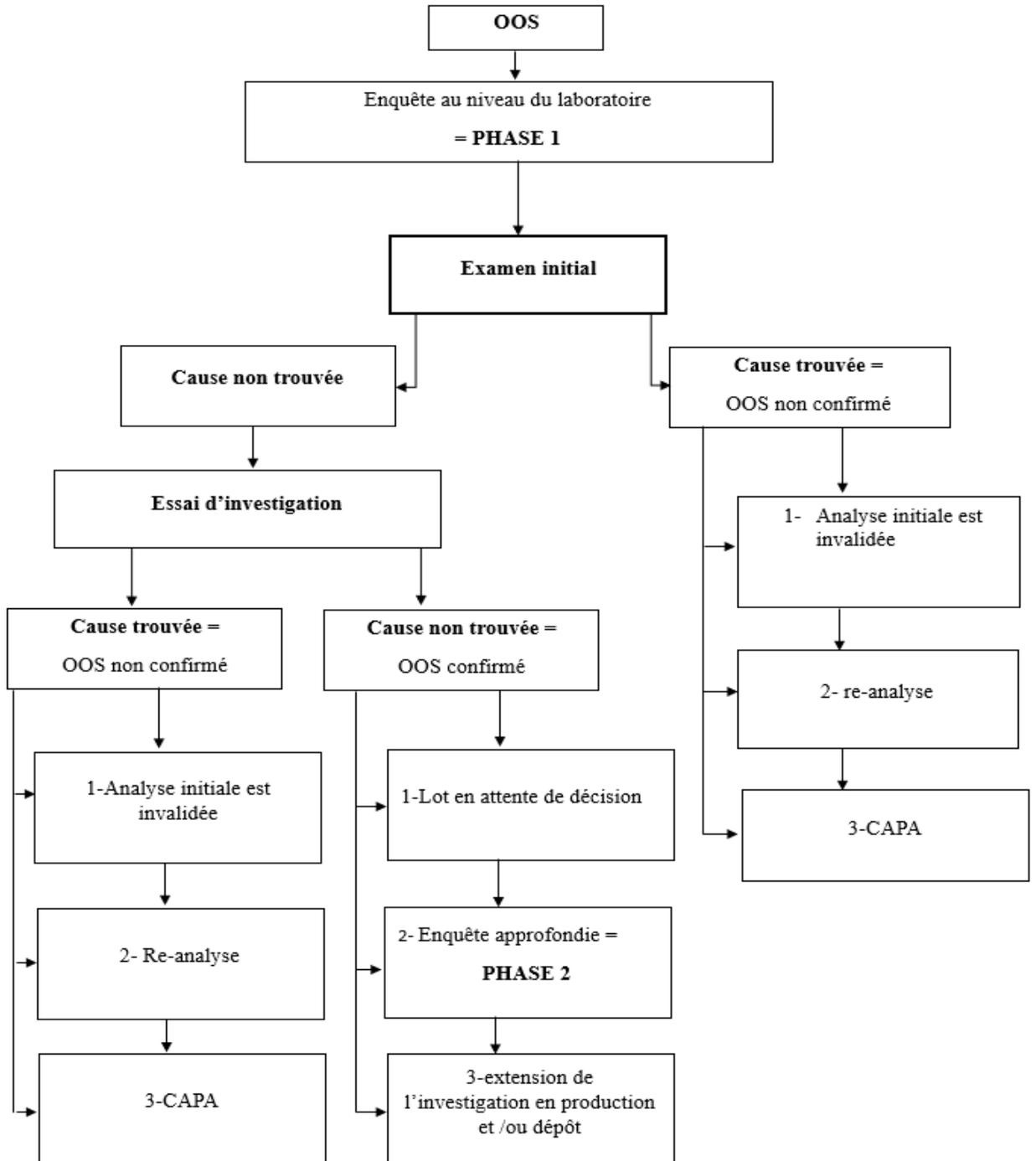


Figure IV.1 : Les étapes d'investigation des résultats hors spécifications

- **Rôles et responsabilités**

- **Responsabilités de l'analyste**

- La première responsabilité est de mentionner les résultats tels qu'ils sont trouvés
- L'analyste doit informer le superviseur ou le responsable de tout résultat hors spécification.
- L'analyste doit être au courant des problèmes potentiels qui peuvent créer des résultats hors spécifications.
- Selon les exigences des BPF, l'analyste doit s'assurer que les appareils sont en accord avec les spécifications préétablies et qu'ils sont proprement qualifiés et calibrés.
- L'analyste doit veiller à ce que les conditions qui satisfont aux exigences de conformité du système sont utilisées. Par exemple, dans les systèmes de chromatographie, les solutions standard peuvent être injectées à des intervalles à travers les opérations de chromatographie afin de mesurer la dérive, le bruit de fond, et la répétabilité. Si les réponses standard indiquent que le système ne fonctionne pas correctement, toutes les données recueillies au cours de la période suspecte doivent être dûment identifiées, documentées et ne doivent pas être utilisées. La cause de la panne doit être identifiée et, si possible, corrigée avant qu'une décision soit prise quant à l'utilisation des données avant la période suspecte.
- L'analyste doit vérifier les résultats conformément aux spécifications avant de jeter les préparations échantillon ou standard, de même garder le matériel utilisé tel que pipette, fiole. Lorsque des résultats inattendus ou hors spécifications sont obtenus, toutes les préparations liées à l'essai doivent être maintenue, même si ces solutions sont instables.
- Si des erreurs sont évidentes, telles que le déversement d'une solution de l'échantillon ou le transfert incomplet d'un échantillon composé, .... etc., l'analyste doit **immédiatement** informer le responsable et documenter l'incident. L'analyse ne sera pas poursuivie et invalidée.

- **Rôle du superviseur ou personne désignée / Responsable CQ**

Le responsable CQ/ Superviseur ou personne désignée effectuent immédiatement l'étape 1 de l'enquête, la documentation des résultats de chaque partie se fait sur le formulaire OOS comme suit :

- Examiner le matériel utilisé pour l'analyse.
- Veiller à ce que tous les équipements ont été mis en place correctement et étalonnés et/ou qualifiés.
- Vérifier que la méthode de l'équipement et le traitement des résultats ont été effectués correctement et, documenter les constatations sur le formulaire OOS.
- Vérifier le notebook : les solutions et la verrerie utilisées lors de l'analyse.
- Vérifier que toutes les étapes ont été faites selon les exigences de SOP et BPF, et que la bonne méthode d'analyse a été utilisée, les préparations standard et l'échantillon ont été effectuées selon la méthode et bien conservés, et que l'analyste avait signé une fiche de formation pour l'essai (bien formé). Documenter tout résultat dans le formulaire OOS.
- S'assurer que les quantités de l'échantillon et / ou celle du standard ont été calculés correctement et sont utilisées dans la méthode de calcul correctement. Documenter tout résultat dans l'OOS.
- Vérifier soigneusement les chromatogrammes (en cas de test chromatographie). Veiller à ce que la mise hors service n'a pas été causée par les interférences, changement de ligne de base, pics fantômes, symétrie des pics, ou toute autre anomalie qui pourrait avoir contribué à l'échec. Documenter les constatations sur le formulaire OOS.

### 1) **PHASE 1 : Etape 1 : Investigation au niveau de laboratoire**

#### ✓ **Première évaluation des données**

Une enquête doit être menée à chaque fois qu'un résultat OOS est obtenu afin de déterminer la cause du résultat OOS. Les produits finis ou les matières premières ne peuvent être libérés tant que l'enquête ne soit totalement achevée et approuvée par le responsable LCQ/AQ. Par conséquent, une fois que l'analyste identifie un OOS, il / elle doit aviser le/ Superviseur/responsable LCQ.

Le responsable LCQ / Superviseur ou personne désignée doit :

- Renseigner la première page de la fiche de traitement de l'OOS. ANNEXE N°1
- Suivre l'enquête selon la Phase 1 /Etape 1 : point 3.1 et le point 3.2 de l'ANNEXE N°1.
- Aviser le département compliance via la fiche de déclaration de l'OOS pour l'obtention du numéro du rapport de l'OOS.

**Note :**

1- Les rapports sont numérotés par le personnel du département compliance comme suit :

**XXX - AA - OOS - YY** Par exemple : **001-FP-OOS-23**

Où :

- **XXX** : Le numéro de série du rapport.

- **AA** : Les deux chiffres suivants sont synonymes de :

**FP** ➔ Produit fini.

➔ **RM** Matière première (raw material).

**AC** ➔ Article de conditionnement.

**ST** ➔ Stabilité.

**RD** ➔ Recherche et développement (concerne l'AR)

- **OOS** : hors spécifications (out of specification).

- **YY** : Les deux derniers chiffres sont attribués à l'année de lancement de l'OOS. Au début de chaque année le numéro chronologique revient à 001.

2- La date limite pour déclarer un résultat OOS est **un jour ouvrable** sans compter les weekends et les jours fériés.

✓ **Si la cause de l'écart est identifiée**

Si L'enquête Phase 1/Étape 1 met en évidence la cause réelle de la défaillance et les raisons sont identifiées, le rapport d'investigation sera clôturé après établissement des actions correctives et des actions préventives approuvées par le responsable LCQ et le responsable AQ ou leurs représentants.

Avant toute réanalyse il faut :

- Invalider les résultats de la première préparation.
- Etablir un protocole de re-analyse pour le lot sujet et les lots simultanés singé par le responsable AQ et le responsable LCQ avant toute réanalyse y compris l'étape de réinjection.

Note :

Les lots simultanés doivent être évalués et des tests additionnels peuvent être envisagés.

✓ **Si la cause de l'écart n'a pas été Identifiée** : Passer à la phase 1 étape 2.

Basé sur l'investigation préliminaire Phase 1 étape 1 le responsable LCQ et le responsable AQ doivent émettre une hypothèse et établir un protocole qui clarifie les démarches à suivre pour commencer l'investigation de la phase 1 étape 2. Les tests à effectuer seront clairement mentionner dans la partie 4.1 (Phase 1 étape 2) ANNEXE N°1.

## 2) **PHASE 1 : Etape 2 : Test hypothétique : Enquête laboratoire**

L'investigation doit être faite sur les solutions déjà préparées et à partir de l'échantillon original par un deuxième analyste (ou par le premier analyste sous le contrôle du superviseur CQ ou la personne désignée).

✓ **Si la cause n'est pas attribuée à la préparation de l'échantillon ou à la méthode de contrôle**

L'essai concerné doit être automatiquement refait selon la démarche décrite dans le point 4.1 (Phase 1 étape2) ANNEXE N°1.

Note :

- Si les résultats entre les préparations faites par les deux analystes sont en discordance, préparer en double à partir du même échantillon original par un troisième analyste qualifié.
- Refaire de nouvelles préparations en double sur un nouvel échantillon à partir de l'échantillon CQ.
- Le deuxième et le troisième analyste doivent être expérimentés et qualifiés sur la méthode et sur l'appareil.
- Il est nécessaire de refaire le prélèvement à partir de l'échantillon CQ (après approbation de l'AQ) si la cause de la non-conformité n'est pas trouvée même en changeant d'analyste.

✓ **Si la cause de l'écart a été identifiée**

Hypothèse prouvée, L'analyse initiale est invalidée et de nouvelles préparations en double doivent être faites à partir de l'échantillon original (si disponible).

Si l'échantillon original n'est pas disponible une re-préparation en double à partir d'un nouvel échantillon est requis après l'approbation du responsable LCQ et le responsable AQ.

Les actions correctives et ou préventives doivent être prises et documentées et voir s'il y a nécessité de faire d'autres analyses. Les lots simultanés doivent être évalués et des tests additionnels peuvent être envisagés.

Il faut établir un protocole de réanalyse pour le lot sujet et les lots simultanés singé par responsable AQ et le responsable CQ avant toute réanalyse y compris l'étape de réinjection.

✓ **Si la cause de l'écart n'a pas été identifiée**

Si l'hypothèse est non prouvée, l'investigation doit être étendue à la phase 2 étape 1.

De plus, le directeur de QU et le manager AQ doivent être informé par mail ainsi que les départements concernés.

**3) PHASE 2 : Etape 1 : Investigation étendue du laboratoire**

- Des tests supplémentaires doivent être effectués pour s'assurer si l'origine de la non-conformité est due à une erreur expérimentale. L'approbation de l'AQ est nécessaire avant chaque re-analyse.
- Il faut établir un protocole de re-analyse pour le lot sujet et les lots simultanés singé par le responsable et CQ avant toute réanalyse.
- Un analyste qualifié, sous le contrôle du superviseur et après approbation de l'AQ, doit faire les tests de cette partie pour éliminer toute erreur expérimentale, car il est possible que des erreurs techniques d'analyse pourraient être un facteur contributif dans l'erreur de préparation de l'échantillon (par exemple broyage de l'échantillon / reconstitution, tarage de la balance, pesée de l'échantillon, déversement de l'échantillon pendant le transfert dans le flacon, fiole / pipette ou un bouchon souillé, etc. ...)
- Un nouvel échantillonnage (Re-sampling) peut être utilisé si la quantité de l'échantillon QC n'est pas suffisante.

**Note :**

L'approbation de l'AQ est nécessaire lorsqu'un nouvel échantillonnage est utilisé.

✓ **Si la théorie de l'échec a été prouvée**

Si l'enquête a prouvé que « la théorie de la cause » était correcte et qu'une erreur s'est produite lors de la préparation de l'échantillon, mais la cause exacte ne peut être déterminée ou reproduite, l'enquête peut être fermée en mentionnant qu'une « erreur de préparation des échantillons est indéterminée » comme cause de racine (Root cause) pour l'OOS, il faut donc émettre les hypothèses les plus probables sur la cause réelle de cette non-conformité. Il s'agit donc d'un OOS non confirmé.

**Note :**

Cela ne peut se produire que lorsque toutes les autres causes ont été éliminées. Dans ce cas:

1. L'analyse initiale est annulée (invalidée).
2. Une nouvelle analyse en double doit être effectuée par un troisième analyste qualifié pour confirmer les résultats du deuxième analyste qualifié. Et si les résultats des deux premiers analystes ne sont pas convaincants.
3. Le superviseur détermine si les résultats des tests expérimentaux peuvent être utilisés pour la libération du lot, ou si un test supplémentaire est nécessaire.

✓ **La théorie de la cause n'a pas été prouvée**

Si l'enquête a conclu que « la théorie de la cause ne peut pas être prouvée » et qu'elle ne peut pas être liée à une erreur d'analyse.

Donc confirmation du premier résultat non conforme et il faut passer à l'étape suivante.

Il s'agit donc d'un OOS confirmé. Dans ce cas le département AQ doit être informé par un formulaire dûment signé (ANNEXE N°2).

**4) Phase 2 : étape 2**

A ce stade, l'écart est soupçonné d'être lié au produit. Une enquête de fabrication à grande échelle (phase 2) doit être immédiatement menée, évaluée et documentée via un rapport déviation. Le département AQ gère cette investigation et établit des actions adéquates, il doit aussi informer tous les départements concernés.

Ci-dessous une liste des tests supplémentaires qui peuvent être nécessaires pour l'enquête à l'échelle de production (mais sans s'y limiter) :

- Re-échantillon et essai en double par un deuxième analyste.

- Analyser un échantillon (périmé) réservé dans l'échantillothèque.
- Analyser un échantillon du princeps (si applicable)
- Effectuer un test d'étanchéité.
- Effectuer le test de couple pour le bouchon.
- Effectuer le KF pour le dessiccant existant dans le bouchon.
- Évaluer les résultats des prochaines étapes (compression, mise en gélule, remplissage, etc....)
- Évaluer les résultats d'autres essais indicatifs (description, analyse, la dissolution, et l'uniformité de teneur...etc.)
- Évaluer d'autres lots de même dosage et même conditionnement.
- Toutes les actions nécessaires en fonction AQ ou de la décision de conformité.

#### **5) Evaluation et clôture de l'OOS**

L'enquête de QC doit être terminée dans les 30 jours ouvrables à partir de sa date d'émission et documenter dans un rapport d'investigation.

Toute prolongation du temps en raison de tests supplémentaires / enquête doit être justifiée et autorisée par le responsable CQ et le responsable AQ. Une déviation doit être initiée pour tracer chaque prolongation. (Maximum deux prolongations)

Durant l'investigation, Le superviseur CQ doit revoir le rapport d'investigation avec l'analyste, et il doit signer le formulaire de l'OOS.

Le manager QU, Le manager CQ et le manager AQ, le responsable compliance ou personnes désignées doivent signer le formulaire lorsque l'investigation est terminée

#### **IV.3. Evaluation du risque lié aux OOS**

L'analyse de risque permet de prendre une décision relative de manière éclairée, raisonnée et adaptée. Cette analyse de risque permet de conserver la traçabilité de la prise de décision.

Les paramètres de probabilité, sévérité et détectabilité doivent être identifiés pour chaque risque selon la grille analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC).

#### **A) Evaluation de la probabilité (P)**

L'évaluation de la fréquence d'un OOS permet d'évaluer la probabilité qu'un évènement indésirable se produise selon le tableau suivant :

**Tableau IV.1: Grille de l'évaluation de la probabilité**

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

**B) Évaluation de la détection (D)**

La détection est la capacité de découvrir ou déterminer l'existence ou la présence d'un risque en se basant sur les descriptions fournies dans le tableau ci-dessous :

**Tableau IV. 2: Grille de l'évaluation de la détection**

Évaluation	Détection	Description
5	Élevée	100% de confiance, le contrôle empêchera presque certainement une cause de défaillance, il existe un dispositif de détection fiable utilisé en permanence sur le système pour la mesure directe des paramètres et conduit à l'activation d'alarme ou un système automatique (sécurisé).
4	Modérée	Les commandes peuvent détecter une cause de défaillance ou un mode de défaillance, il existe une procédure de détection fiable systématiquement utilisée lors du fonctionnement du système où il y'a un appareil de mesure directe en ligne mais

		sans alarme et sans système automatique (suffisamment sécurisée).
<b>3</b>	<b>Faible</b>	Les contrôles peuvent détecter une cause de défaillance ou un mode de défaillance, il existe une procédure de détection fiable systématiquement utilisée lors du fonctionnement du système mais donne des informations/résultats retardés ou il y'a un appareil de mesure indirect mais sans alarme et sans système automatique (insuffisamment sécurisée).
<b>2</b>	<b>Très faible</b>	La probabilité des contrôles n'empêchera pas une cause de défaillance ou ne détectera pas un mode de défaillance ; aucun dispositif ni aucune procédure de détection fiable : il n'y a pas de dispositif de détection fiable ni de procédure de détection dans le cadre du fonctionnement ou de la surveillance du système (très faible sécurité)
<b>1</b>	<b>Aucun contrôle</b>	La défaillance n'est pas détectable ou n'est pas systématiquement vérifiée, il n'y a pas de dispositif de détection fiable ni de procédure de détection dans le cadre du fonctionnement ou de la surveillance du système (non sécurisé).

### C) Evaluation de sévérité (S)

L'évaluation de sévérité d'un OOS permet d'évaluer l'importance de l'impact d'une défaillance potentielle ou d'un risque selon le tableau ci-dessous :

**Tableau IV.3: Grille de l'évaluation de la sévérité**

<b>Evaluation</b>	<b>Sévérité</b>	<b>Description</b>
<b>5</b>	<b>Catastrophique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médical : l'effet du mode de défaillance peut entraîner la mort ou des blessures potentielles mortelles.</li> <li>- Impact réglementaire : important par exemple lettre d'avertissement, non obtention de l'approbation pour expédier le produit du site.</li> <li>- La fonctionnalité du produit est affectée.</li> <li>- Non-rejet des spécification relatives à la sécurité des patients et à l'efficacité des médicaments.</li> <li>- Problème de conformité entraînant l'arrêt de l'usine.</li> </ul>
<b>4</b>	<b>Majeur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lot qui n'a pu pas être retrouvaille.</li> <li>- La quantité du produit est affectée et l'effet du mode de défaillance peut entraîner le non-respect des spécifications relatives aux attributs de la qualité.</li> <li>- Rappel de produits.</li> </ul>
<b>3</b>	<b>Modérée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Défauts détectés lors de l'inspection.</li> <li>- Retraitement par lots avec impact heure- homme, et investigations qui en résulte.</li> <li>- Impact réglementaire-possible, observation d'inspection réglementaire sans impact significatif sur l'usine.</li> </ul>

<b>2</b>	<b>Mineur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La qualité du produit est affectée mais l'effet du mode de défaillance entraîne des attributs de défauts esthétiques.</li> <li>- Défauts cosmétiques constatés lors de l'inspection, le risque est considéré comme acceptable.</li> <li>- Impact possible sur le rendement, l'efficacité de fabrication.</li> <li>- Déviation, peut être fermé sans aucune investigation.</li> </ul>
<b>1</b>	<b>Négligeable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le risque est considéré comme acceptable, la fonctionnalité et la qualité du produit sont intactes.</li> <li>- Médical : la fonctionnalité du produit est intacte, aucun impact sur la santé / la sécurité du patient.</li> </ul>

### Evaluation du risque

La criticité ou l'indice de priorité du risque de l'OOS est la combinaison de probabilité, la détection et la sévérité.

La résultante de cette matrice est caractérisée par un indice de priorité du risque :

- Faible
- Moyen
- Elevé

Le calcul de la criticité de de l'OOS est donné par la formule suivante :

$$RPN = (S * P * D)$$

**Tableau IV. 4: Classification du risque de l'OOS**

<b>RPN (Indice de priorité du risque)</b>		<b>Classification</b>
<b>S x P x D</b>	<b>&lt; 30</b>	<b>Faible</b>
	<b>30 – 48</b>	<b>Moyen</b>
	<b>50 – 125</b>	<b>Elevé</b>

## VI.4. Approche de gestion des OOS par système expert

### IV.4.1. Présentation de Out Of Specification Expert

OOS EXPERT (OUT OF SPECIFICATION EXPERT) est un système expert qui a pour objectif de faciliter la gestion des résultats hors spécifications au niveau des laboratoires pharmaceutiques.

Ce système permet de gérer les différents types des résultats hors spécifications (OOS) notant produit, analytique...etc.

OOS EXPERT est utilisé pour :

- La création et suivi des fiches de gestion des résultats hors spécifications ;
- La consultation des OOS enregistrés ;
- L'extraction des données concernant les OOS selon plusieurs critères (numéro, type, ...etc.) ;
- L'évaluation du risque des OOS et proposition des mesures et actions appropriées (solutions).

**CHAPITRE V**

**CONCEPTION ET IMPLEMENTATION DU**

**SYSTEME**

## **CHAPITRE V : CONCEPTION ET IMPLEMENTATION DU SYSTEME**

Dans ce chapitre nous allons présenter l'environnement de développement de notre système ainsi que les différents outils utilisés pour sa réalisation puis expliquer son fonctionnement en présentant quelques interfaces illustratives. Afin de réaliser notre SE, nous avons utilisé un ensemble d'outils à savoir le serveur de base de données SQL server et le langage de programmation Delphi 10.2 que nous allons décrire dans ce qui suit.

### **V.1. Conception du système**

✓ Environnement et outils de développement et d'implémentation :

Pour la mise en place de notre SE, nous avons opté pour l'environnement suivant :

#### ➤ **Configuration :**

- Le serveur d'exploitation : Windows 10 Professionnel 64bits. .
- Un serveur de base de données : SQL Server 2008 R2 Management Studio.

#### ➤ **Langage de programmation :**

- Le langage Delphi 10.2 pour générer les interfaces et pour dynamiser et traiter des données avec le serveur.
- Le langage de requête SQL pour l'interrogation de la base de données.

#### **V.1.1. Le langage de programmation Delphi 10.2**

Créé en 1995 par l'éditeur de logiciels Borland software corporation, le Delphi est un programme de programmation de haut niveau orienté objet, mais aussi un environnement de développement intégré (EDI) fonctionnant sur Windows. L'environnement de développement s'appuie sur un éditeur d'interface graphique associé à un éditeur de code source. La figure suivante illustre l'interface du Delphi 10.2 :

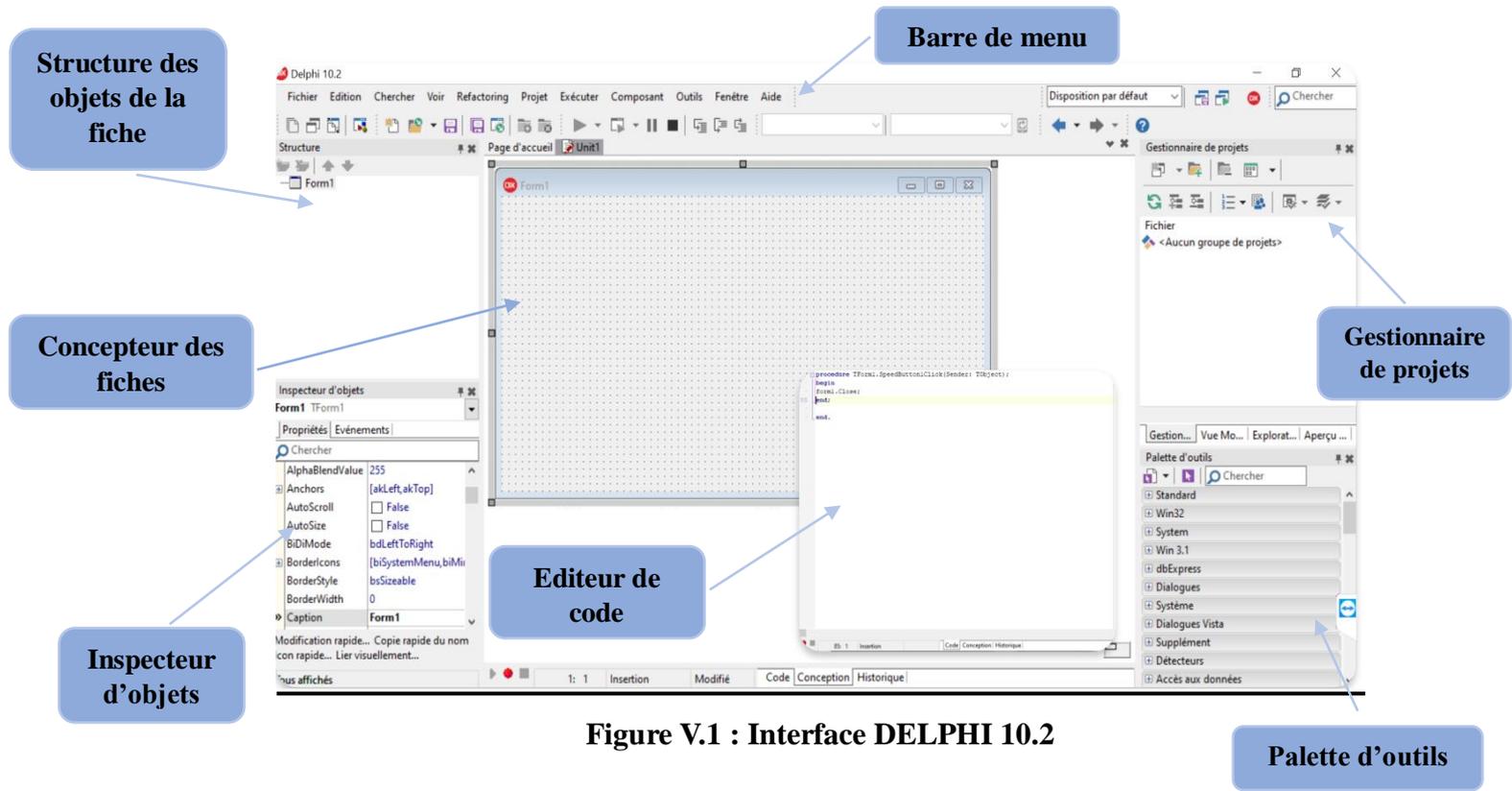


Figure V.1 : Interface DELPHI 10.2

➤ **L'exécution dans DELPHI 10.2**

L'exécution dans le Delphi se fait par le bouton vert comme le montre la figure suivante :  
(l'exécution de notre système)

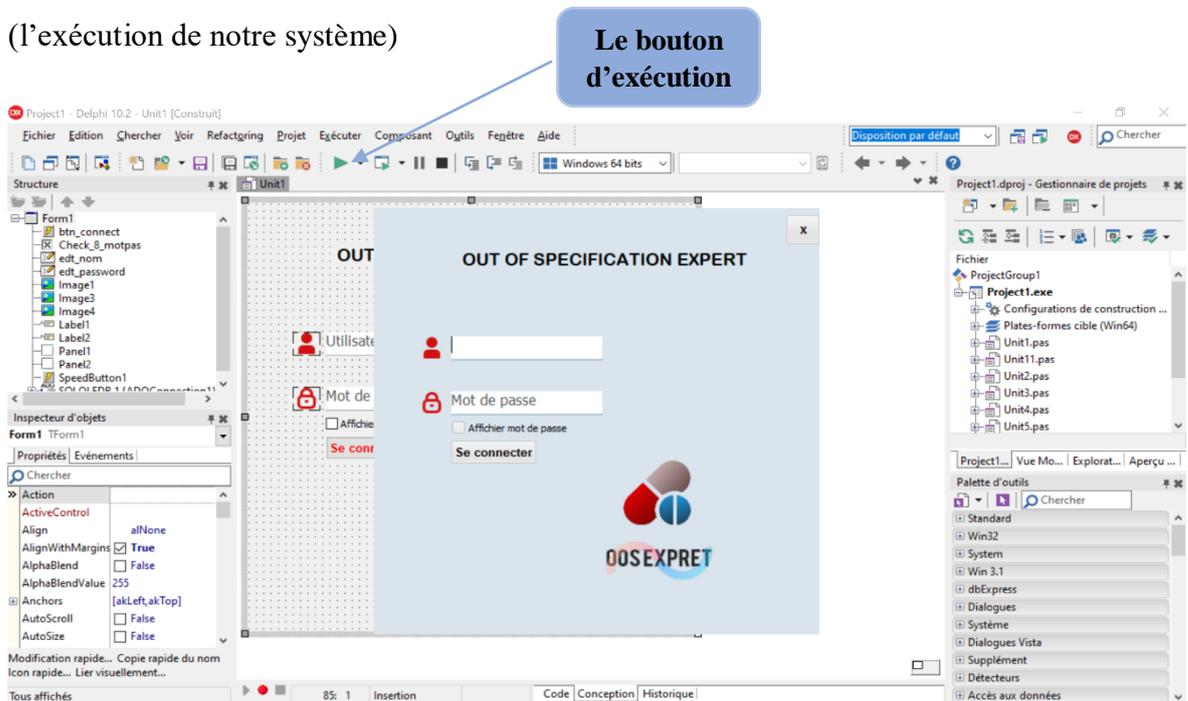
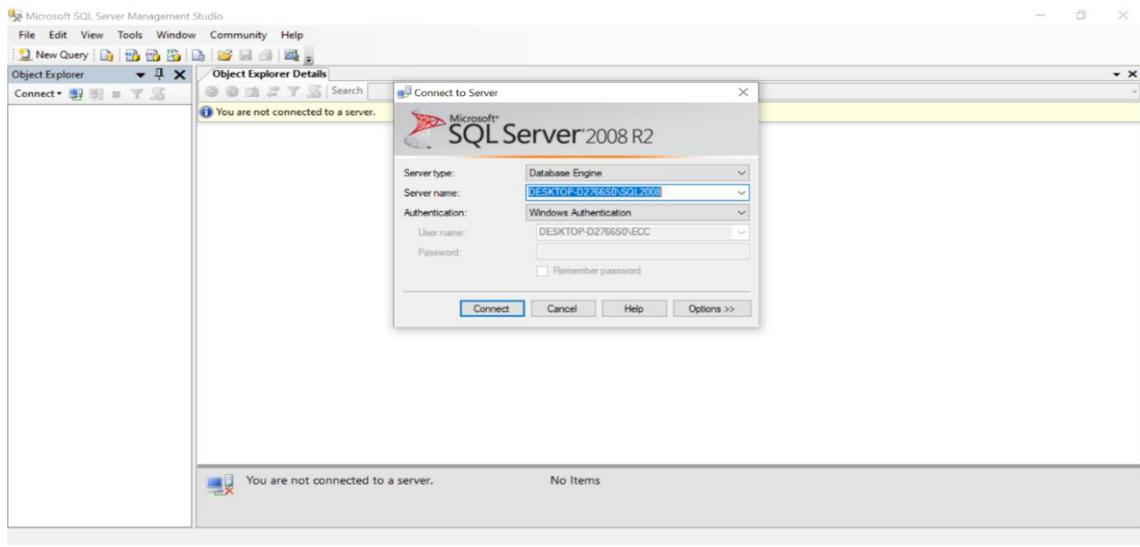


Figure V.2 : l'exécution de notre système dans Delphi 10.2

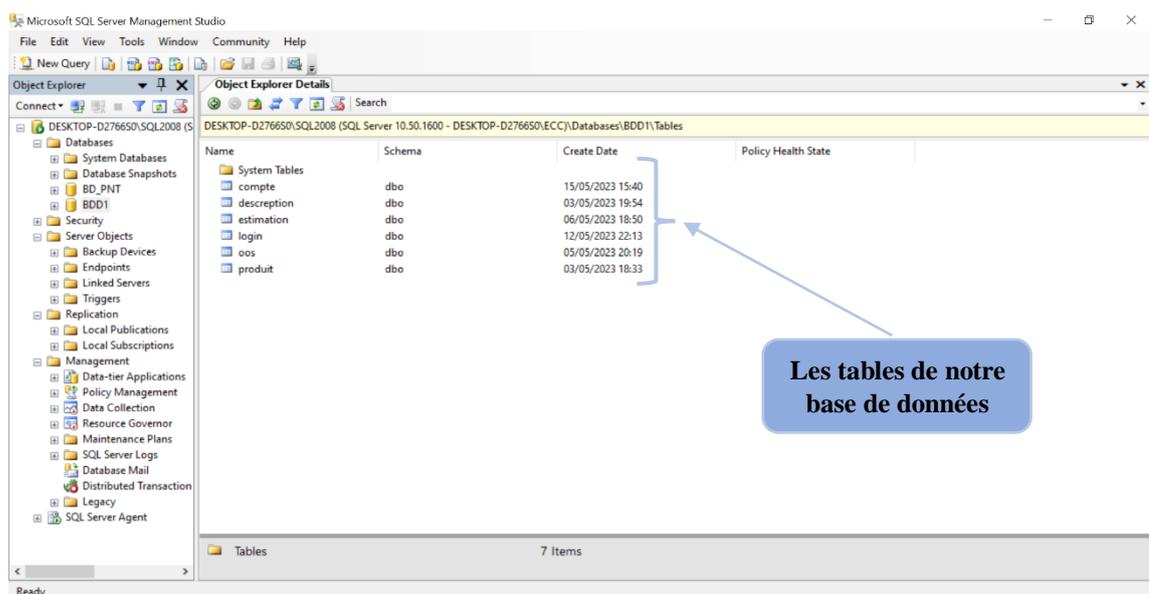
## V.1.2. Le SQL Server

SQL (Structured Query Language) est un langage de « programmation » standardisé qui est utilisé pour gérer des bases de données relationnelles et effectuer diverses opérations sur les données qu'elles contiennent. Créé à l'origine dans les années 1970, SQL est régulièrement utilisé dans tous les domaines où les bases de données sont exploitées. Il permet de façon générale la définition, la manipulation et le contrôle de sécurité de données. La figure ci-dessous montre la connexion au SQL server :



**Figure V.3 : La connexion au SQL server**

- La figure suivante montre l'interface de notre base de données après connexion :



**Figure V.4 : L'interface de notre base de données**

### V.1.3. Conception de la base de données

Les tables ci-dessous représentent la base de données de notre système :

➤ **Table identification OOS**

**Tableau V.1: Données d'identification de l'OOS**

Champ	Signification	Type	Clé
Num	N°	Integer	Clé primaire
N_loos	N° de l'OOS	Integer	
Date_loccurrence	Date de l'occurrence	Date	
Heure_loccurrence	Heure de l'occurrence	Heure	
Nom_lanalyste	Nom de l'analyste	Varchar (30)	
Date_reception	Date de réception	Date	
Heure_reception	Heure de réception	Heure	
OOS_concernant	OOS concernant	Varchar (20)	
Methode_danalyse	Méthode d'analyse	Varchar (30)	

- **Integer** ➡ un entier
- **Varchar** ➡ champ de caractère variable

➤ **Table informations du produit**

**Tableau V.2: Données d'informations du produit**

Champ	Signification	Type	Clé
Num	N°	Integer	Etrangers
Nom_produit	Nom du produit	Varchar (30)	
N_lot	N° de lot	Varchar (20)	
Dosage	Dosage	Varchar (20)	
Forme	Forme	Varchar (20)	
Date_fabrication	Date de fabrication	Date	
Date_expiration	Date d'expiration	Date	
Specification	Spécification	Varchar (20)	
Resultat	Résultats	Varchar (20)	
Lots_simultanés	Lots simultanés	Varchar (50)	
Equipement	Equipement	Varchar (20)	

➤ **Table description de l'OOS**

**Tableau V.3 : Données de description de l'OOS**

Champ	Signification	Type	Clé
Num	N°	Integer	Etrangers
Source_OOS	Source de l'OOS	Varchar (20)	
Cause_OOS	Cause de l'OOS	Varchar (20)	
Niveau_de_probabilite	Niveau de probabilité	Varchar (20)	
Niveau_de_detection	Niveau de détection	Varchar (20)	
Niveau_de_severite	Niveau de sévérité	Varchar (20)	

➤ **Table estimation de l'OOS**

**Tableau V.4 : Données d'estimation de l'OOS**

Champ	Signification	Type	Clé
Num	N°	Integer	Etrangers
Indice_de_probabilite	Indice de probabilité	Varchar (3)	
Indice_de_detection	Indice de détection	Varchar (3)	
Indice_de_severite	Indice de sévérité	Varchar (3)	
Indice_total	Indice total	Varchar (3)	
Criticite_oos	Criticité de l'OOS	Varchar (10)	
Solution	Solution	Varchar (8000)	

## **V.2. Implémentation du système**

### **V.2.1. Fonctionnement de OOS EXPERT**

Pour faire fonctionner notre système nous relierons notre base de données SQL à Delphi.

Notre système OOS EXPERT se compose de 6 menus principaux, chaque menu correspond à une tâche spécifique.

Nous allons présenter dans ce qui suit les principales interfaces illustrant le fonctionnement de notre système.

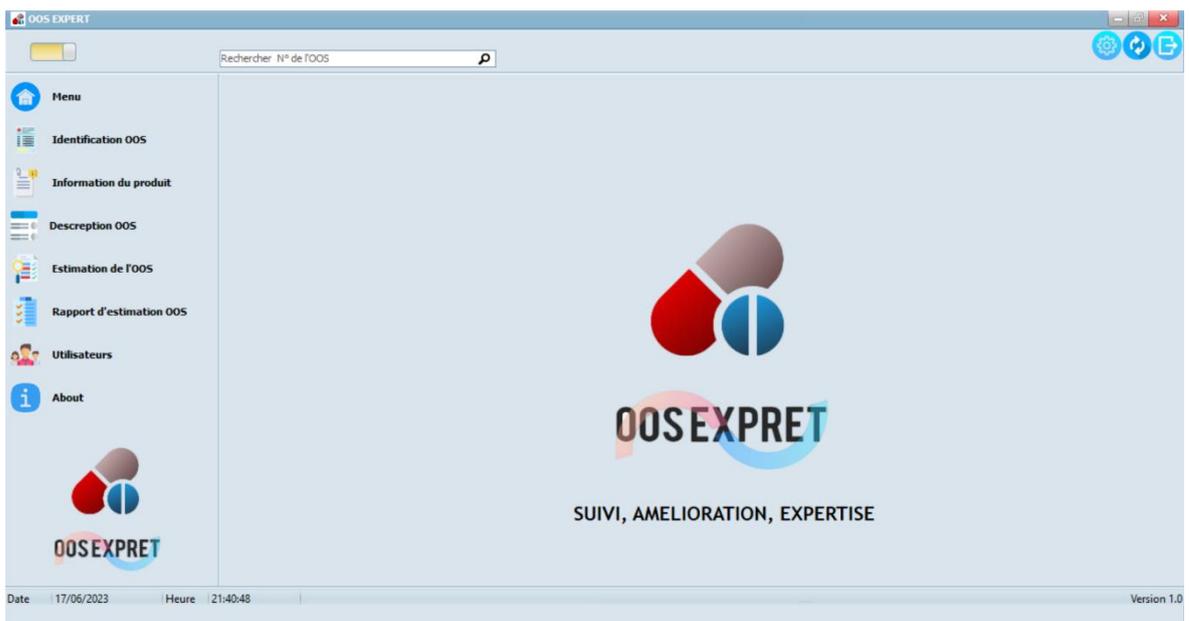
Le premier menu représente le noyau de notre système car grâce à ce dernier l'utilisateur peut commencer l'évaluation. Ce menu permet de coordonner entre les différents menus.

Dans ce menu nous trouvons un bouton de « Se connecter » qui nous permet de commencer l'opération de l'évaluation. (Figure V.5)



**Figure V.5 : Interface de connexion du système**

C'est la première interface visualisée par l'utilisateur, une fois s'identifier une page d'accueil (Figure V.6) apparaît à partir de laquelle il peut naviguer sur l'application grâce au menu.



**Figure V.6 : Interface d'accueil du système**

Le menu « **Identification de l'OOS** », c'est dans ce menu où l'utilisateur commence à introduire les informations principales de l'OOS (N° de l'OOS, date et heure de l'occurrence, date et heure de réception, méthode d'analyse, OOS concernant) et nous enregistrons. (Figure V.7)

The screenshot shows the 'Identification OOS' menu in the OOS EXPERT software. The interface includes a search bar at the top with the text 'Rechercher N° de FOOS'. The sidebar menu on the left contains options: Menu, Identification OOS, Information du produit, Description OOS, Estimation de FOOS, Rapport d'estimation OOS, Utilisateurs, and About. The main form area contains the following fields and options:

- N°: 3
- N° de FOOS: [input field]
- Nom de l'analyste: [input field]
- Date de l'occurrence: [input field]
- Heure de l'occurrence: [input field]
- Date de réception: [input field]
- Heure de réception: [input field]
- Méthode d'analyse (radio buttons):
  - Description
  - Poids moyen
  - Identification
  - Teneur en eau
  - Désintégration
  - Uniformité de masse
  - Dissolution
  - Dosage
  - Substances apparentés
- OOS concernant (radio buttons):
  - Excipient
  - PA
  - PF
  - PSF
  - ACE
  - ACE
  - Stabilité

At the bottom of the form, there are navigation icons: a green plus sign, a blue folder icon, a yellow pencil icon, a red X icon, a blue left arrow, and a blue right arrow. A search bar labeled 'Recherche' is also present. The status bar at the bottom shows 'Date: 17/06/2023', 'Heure: 21:45:02', and 'Version 1.0'.

**Figure V.7 : Interface de menu identification de l'OOS**

Ensuite nous avons le menu « **Informations du produit** », l'utilisateur introduit les informations liées au produit OOS (N° (numéro d'enregistrement), Nom du produit, N° de lot, dosage, forme, date de fabrication et d'expiration, spécification, résultats, lots simultanés, équipement). (Figure V.8)

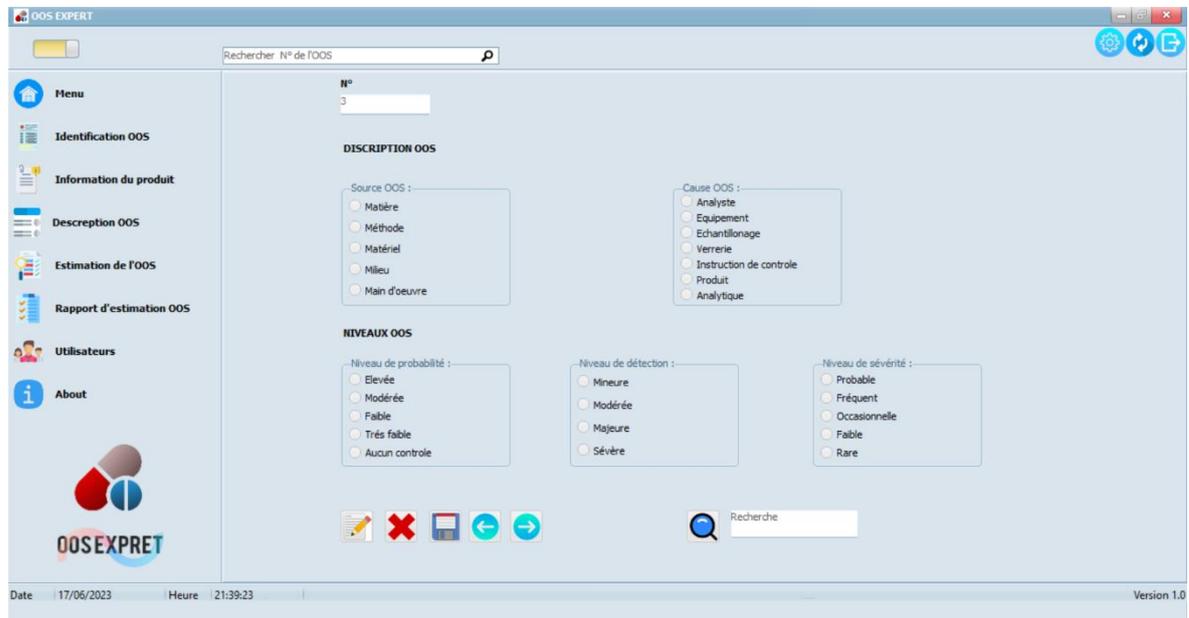
The screenshot shows the 'Informations du produit' menu in the OOS EXPERT software. The interface includes a search bar at the top with the text 'Rechercher N° de FOOS'. The sidebar menu on the left contains options: Menu, Identification OOS, Information du produit, Description OOS, Estimation de FOOS, Rapport d'estimation OOS, Utilisateurs, and About. The main form area contains the following fields:

- N°: 3
- Nom du produit: [input field]
- N° de lot: [input field]
- Dosage: [input field]
- Forme: [input field]
- Date de fabrication: [input field]
- Date d'expiration: [input field]
- Spécification: [input field]
- Résultat: [input field]
- Lots simultanés: [input field]
- Équipement: [input field]

At the bottom of the form, there are navigation icons: a blue folder icon, a yellow pencil icon, a red X icon, a blue left arrow, and a blue right arrow. A search bar labeled 'Recherche' is also present. The status bar at the bottom shows 'Date: 17/06/2023', 'Heure: 21:39:41', and 'Version 1.0'.

**Figure V.8 : Interface de menu informations sur le produit**

Après avoir saisi les informations du produit, nous allons sur le menu « **Description de l'OOS** », l'utilisateur doit sélectionner la source et la cause de l'OOS ainsi que les niveaux de l'OOS (probabilité, détection et sévérité), et nous cliquons sur enregistrer. Nous effectuons cette étape afin de bien cibler l'OOS. (Figure V.9)



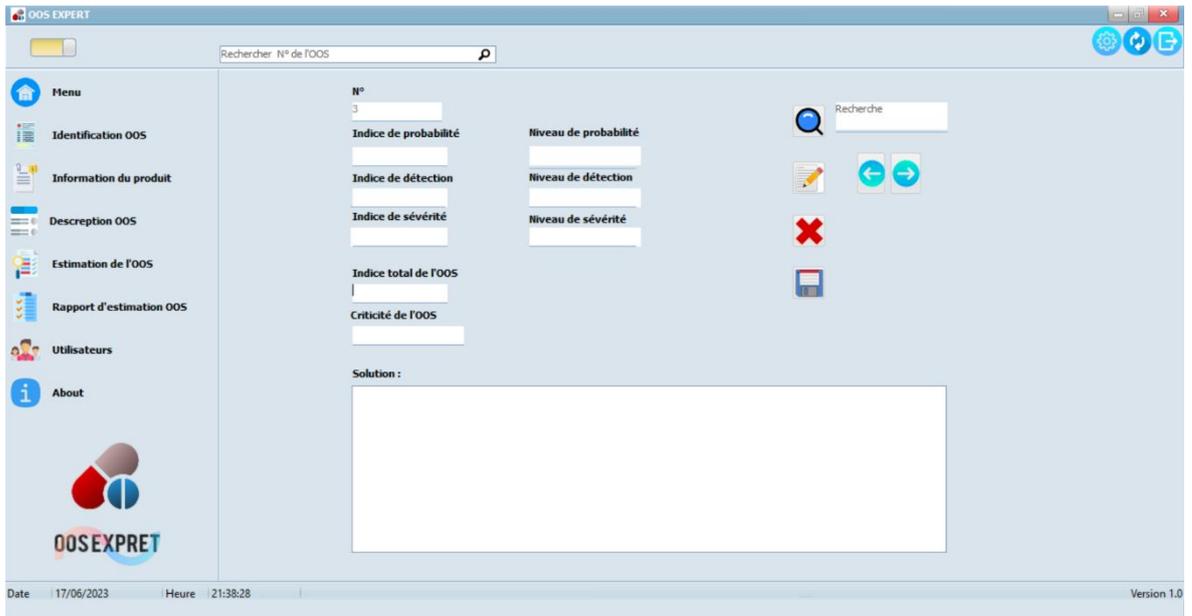
**Figure V.9 : Interface de menu description de l'OOS**

Une fois toutes les données nécessaires pour l'évaluation de l'OOS sont introduites au système, ce dernier peut aborder la phase diagnostic. Nous cliquons sur le bouton enregistrer, le système pourrait évaluer la criticité de l'OOS sur le menu « **Estimation de l'OOS** ». (Figure V.10)

**Ce menu permet de :**

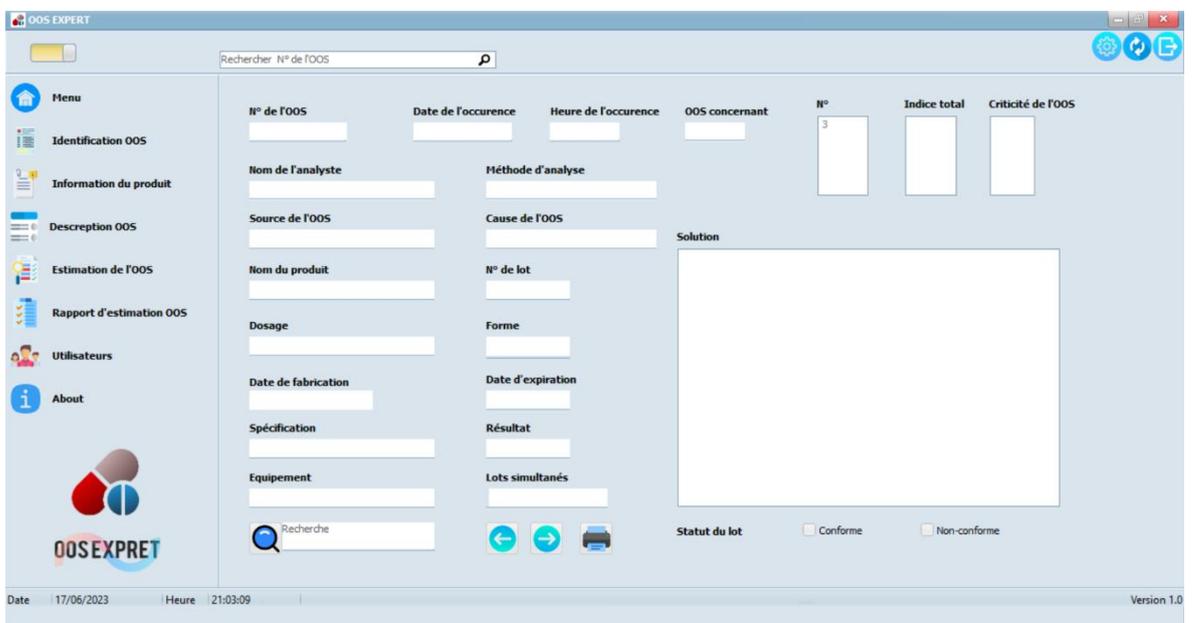
- **Calculer l'indice de probabilité de l'OOS ;**
- **Calculer l'indice de la détection de l'OOS ;**
- **Calculer l'indice de la sévérité de l'OOS ;**
- **Calculer l'indice total de l'OOS ;**
- **Proposition d'une solution (CAPA).**

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



**Figure V.10 : Interface du menu d'estimation de l'OOS**

Une fois l'estimation est faite, le système affiche les résultats de son évaluation en récapitulant toutes les étapes et décide sur l'acceptation du lot (conforme ou non-conforme) sur le menu « **Rapport d'estimation OOS** » (Figure V.11), avec la possibilité d'imprimer le rapport.



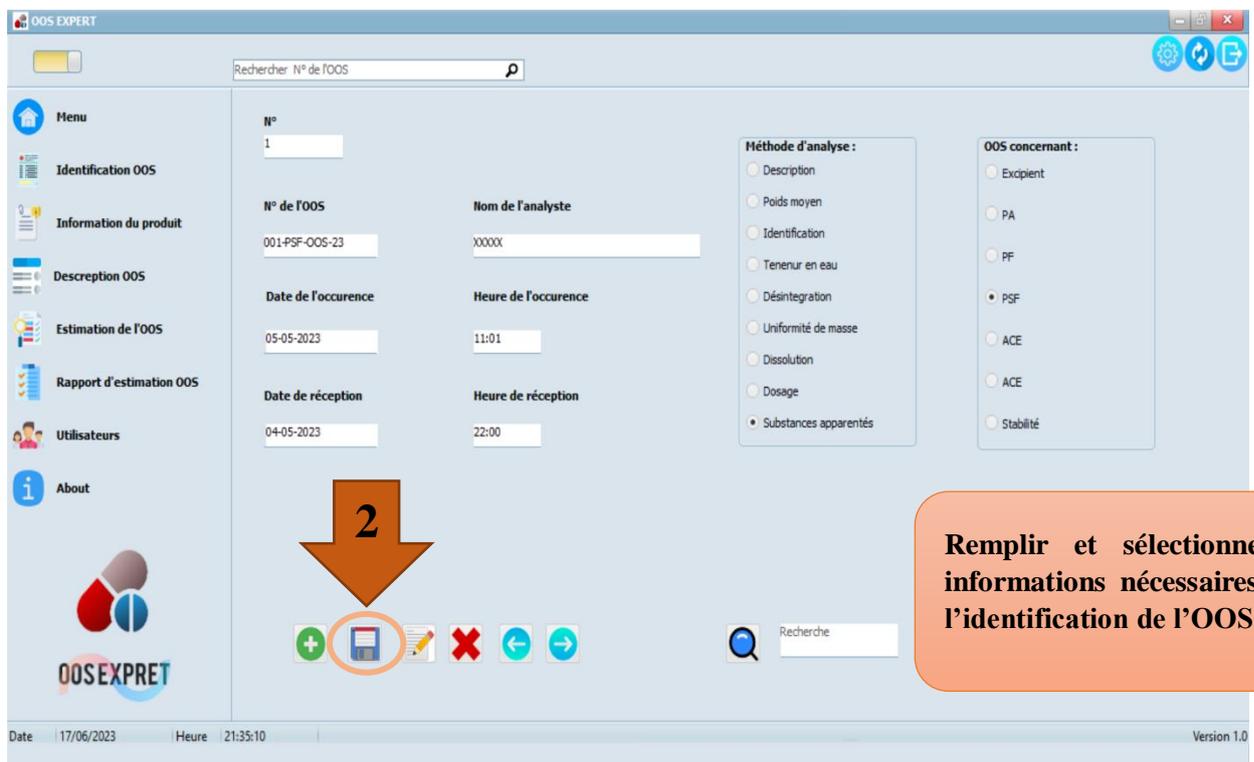
**Figure V.11 : Interface de menu rapport d'estimation OOS**

### V.3. Exemple applicable

- OOS N°1 :

Résultat hors spécification (OOS) observé lors de l'analyse des substances apparentes lié au produit.

Afin d'évaluer la criticité de cet OOS par notre système OOS EXPERT, on doit passer par les étapes suivantes :



OOS EXPERT

Rechercher N° de l'OOS

Menu

Identification OOS

Information du produit

Description OOS

Estimation de l'OOS

Rapport d'estimation OOS

Utilisateurs

About

N°

1

Nom du produit

xxxx

N° de lot

2567

Dosage

xxxx

Forme

Mélange final

Date de fabrication

05-05-2023

Date d'expiration

03-05-2026

Spécification

90%-110%

Résultat

113,7

Lots simultanés

2354/2976/2986

Equipement

HPLC12

Introduire les informations du produit

3

Recherche

Date 17/06/2023 Heure 21:34:52 Version 1.0

OOS EXPERT

Rechercher N° de l'OOS

Menu

Identification OOS

Information du produit

Description OOS

Estimation de l'OOS

Rapport d'estimation OOS

Utilisateurs

About

N°

1

DISCRIPTION OOS

Source OOS :

Matière

Méthode

Matériel

Milieu

Main d'oeuvre

Cause OOS :

Analyste

Equipement

Echantillonnage

Verrerie

Instruction de controle

Produit

Analytique

NIVEAUX OOS

Niveau de probabilité :

Elevée

Modérée

Faible

Très faible

Aucun controle

Niveau de détection :

Mineure

Modérée

Majeure

Sévère

Niveau de sévérité :

Probable

Fréquent

Occasionnelle

Faible

Rare

Sélectionner la source, la cause de l'OOS

Ensuite, sélectionner les niveaux de l'OOS

4

Recherche

Date 17/06/2023 Heure 21:34:35 Version 1.0

Grâce a la base de connaissance de notre système, ce dernier va calculer l'indice de probabilité, de la détection et la sévérité

The screenshot shows the OOS EXPERT interface with a sidebar on the left containing menu items like 'Menu', 'Identification OOS', 'Information du produit', 'Description OOS', 'Estimation de l'OOS', 'Rapport d'estimation OOS', 'Utilisateurs', and 'About'. The main area displays input fields for 'N°', 'Indice de probabilité', 'Indice de détection', and 'Indice de sévérité', all set to '3'. To the right, there are dropdown menus for 'Niveau de probabilité' (Faible), 'Niveau de détection' (Majeure), and 'Niveau de sévérité' (Occasionnelle). Below these, the 'Indice total de l'OOS' is calculated as '27' and 'Criticité de l'OOS' is 'faible'. A 'Solution' section lists corrective and preventive actions. An orange callout box with an arrow points to the calculation area, and another callout box with an arrow points to a printer icon and the number '5'.

A travers une règle donnée, OOS EXPERT va calculer l'indice total de l'OOS en mentionnant la criticité et proposant une solution (CAPAs)

The screenshot shows a detailed OOS report in the OOS EXPERT software. The report includes fields for 'N° de l'OOS' (001-PSF-OOS-23), 'Date de l'occurrence' (05-05-2023), 'Heure de l'occurrence' (11:01), and 'OOS concernant' (PSF). It also lists 'Nom de l'analyste' (XXXXX), 'Méthode d'analyse' (Substances apparentés), 'Source de l'OOS' (Milieu), 'Cause de l'OOS' (Produit), 'Nom du produit' (XXXX), 'N° de lot' (2567), 'Date de fabrication' (05-05-2023), 'Date d'expiration' (03-05-2026), 'Spécification' (90%-110%), 'Résultat' (113,7), 'Equipement' (HPLC12), and 'Lots simultanés' (2354/297%/2986). A 'Solution' section is present. At the bottom, there is a 'Statut du lot' section with 'Conforme' and 'Non-conforme' options, where 'Non-conforme' is selected. An orange callout box with an arrow points to the printer icon.

Rapport d'évaluation de l'OOS clôturé et enregistré sur OOS EXPERT avec la décision du lot (non-conforme)

## CONCLUSION

Les systèmes experts et l'intelligence artificielle sont des technologies prometteuses pour l'avenir de l'industrie pharmaceutique et pour la santé publique en général. Le développement des systèmes experts dans l'industrie pharmaceutique pour la gestion des résultats hors spécifications est une avancée majeure pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des produits pharmaceutiques. Les systèmes experts permettent de détecter rapidement les résultats hors spécifications et de prendre des mesures correctives pour minimiser ses risques.

L'objectif de ce modeste travail, était de développer un système expert pour évaluer et maîtriser la gestion des résultats hors spécifications (OOS) dans l'industrie pharmaceutique, et ça dans le but de mettre en place un outil d'aide à la décision à la portée des responsables et les ingénieurs les moins expérimentés.

Notre système " *OOS EXPERT* " a été développé à l'aide d'un environnement de développement intégré orienté objet Delphi 10.2.

La méthodologie présentée dans cette étude repose sur *une approche de calcul du niveau de risque liés aux résultats hors spécifications en utilisant différents indices*.

Notre travail peut être considéré comme une étude de faisabilité pour l'utilisation d'un système expert pour l'évaluation de la criticité des résultats hors spécifications pour un meilleur choix des CAPA.

" *OOS EXPERT* " n'est qu'un premier prototype, à l'avenir nous recommandons de poursuivre le développement de ce système expert pour affiner les données et éventuellement le valider afin de pouvoir mettre en évidence son efficacité par rapport aux actions qu'il propose.

Les résultats de cette étude mettent en évidence l'intérêt de développer de tels systèmes dans l'industrie pharmaceutique.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Les établissements pharmaceutiques, [www.miph.gov.dz](http://www.miph.gov.dz)
- [2] Sylvie GUYOMARD, « Traitement des résultats hors spécification (OOS) », ACM Pharma, 2010.
- [3] Lina Habbal. L'intelligence artificielle : nouveau levier de croissance pour les industries pharmaceutiques. Sciences pharmaceutiques, 2017.
- [4] Pr. Mustapha BOURAHLA, Département d'Informatique, Université de M'Sila, « Les systèmes à base de connaissances, chapitre 3».
- [5] Lignes directrices de l'OMS, « la mise en œuvre des systèmes de gestion de la qualité pour les autorités nationales de réglementation »
- [6] AFNOR, ISO 9000 :2015 « Systèmes de management de la qualité, Principes essentiels et vocabulaire » (octobre 2005)
- [7] AXESS QUALITE. « Qualité, qualité interne, qualité externe », [*enligne*], [[www.axess-qualite.fr](http://www.axess-qualite.fr)], (17/06/2023)
- [8] Cours BPF Mme Ait Mesbah ou GUIDE BPF.
- [9] Bonnes Pratiques de Fabrication - Agence Nationale de Sécurité du Médicament, contrôle qualité (6 mai 2019),
- [10] Bonnes Pratiques de Fabrication - Agence Nationale de Sécurité du Médicament, définition des BPF, BO de 6 mai 2019
- [11] Bonnes Pratiques de Fabrication - Agence Nationale de Sécurité du Médicament, (2019)
- [12] Contexte et mission, La pharmacopée européenne, COUNCIL OF EUROPE PORTAL, (2015).
- [13] The International Conference for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ICH guidelines, [[www.ich.org](http://www.ich.org)].
- [14] ISO. ISO 9000 : « système de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire » : [www.iso.org/fr](http://www.iso.org/fr) (2015)
- [15] Food and Drug Administration (FDA), « definition FDA, glossaire-international », [[www.fda.gov](http://www.fda.gov)].
- [16] Food and drug administration (FDA), « Ces missions, [[about fda/what we do](http://about.fda.gov/what-we-do)] »
- [17] JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 44, Art 173. [[www.vertic.org](http://www.vertic.org) (2008)]
- [18] Agence national des produits pharmaceutiques. <https://anpp.dz/>

- [19] Blanchot-Isola, C. "Zoom sur : l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé." La Revue Sage-Femme 12.4 (2013) : 170-173.
- [20] Guide de Bonne pratique de fabrication, PARTIE 3 document relatif aux bonnes pratiques de fabrication- la gestion du risque qualité
- [21] GRANGER. R, Utiliser la méthode QQQQCP pour définir un problème, Manager Go
- [22] Bonnes Pratiques de Fabrication - Agence Nationale de Sécurité du Médicament, (mai 2019)
- [23] NASSER, M., & TIJANE, M. H. Les 7 outils de base du système d management de la qualité. Revue du contrôle, de la comptabilité et de l'audit, 4(2). (2020).
- [24] NASSER, M., & TIJANE, M. H. Les 7 outils de base du système de management de la qualité. Revue du contrôle, de la comptabilité et de l'audit, (2020)
- [25] GRANGER. R, management de la qualité, pdca Deming en pratique, Manager Go
- [26] Les 7 outils de base du système de management de la qualité." Revue du contrôle, de la comptabilité et de l'audit 4.2 (2020)
- [27] GRANGER. R, gestion de projet, la-methode-des-5pourquoi, Manager Go
- [28] Dr.MARKUS LIMBERGER, "Sample Industry Guide to handle OOX Test Results"
- [29] Y. GUYOMARD ACM Pharma MicrobioPharma, Traitement des résultats hors spécification (OOS)
- [30] Guide de bonnes pratiques de fabrication-partie annexe 16, la gestion des déviations, (2019)
- [31] MTIC Group, « Confidentiel présentation des travaux de la commission sfstp gestion des résultats hors spécifications (oos) : de la déclaration à la décision »
- [32] GMP SOP, «04 steps to investigate out of specification (oos) : result in pharmaceuticals»
- [33] Confidentiel présentation des travaux de la commission sfstp gestion des résultats hors spécifications oos :de la déclaration à la décision
- [34] l'ANSES « Position de l'Anses-ANMV sur : La gestion d'un résultat hors spécification (OOS)concernant les médicament vétérinaires », (décembre 2018).
- [35] "who gmp pharmaceutical products containing hazardous substances", annex3, (2010).
- N. BARDY, P. GELE, C.B. ERNARD, P. COMPAGNON ; RESENTATIONDES TRAVAUX DE LA COMMISSION SFSTP Gestion des résultats hors spécifications (OOS) : de la déclaration à la décision, (2012).
- [36] Zoé Marhoffer, « l'amélioration du système de management de la qualité :

Implémentation de "Evénement et CAPA" ». (Sciences pharmaceutiques. 2019)

[37] SAMIRA NEHARI. « Gestion des déviations qualité en production pharmaceutique, un enjeu pour l'amélioration continue ». (Sciences pharmaceutiques, (2021).

[38] NETAPP, « intelligence artificielle, what is artificial-intelligence », (2022)

[39] Actualité informatique, « intelligence artificielle, quel est le but d'intelligence artificielle », (2020).

[40] Journal du net. « Guide de l'intelligence artificielle, Type d'intelligence artificielle forte ».

[41] Developing Expert Systems Livre auteur J-C. Pomerol, G. Benchimol, P. Levine (Auteurs) (décembre 1987).

[42] G.F. Luger and W.A. Stubblefield. « Artificial Intelligence : Structures and Strategies for Complex Problem Solving ». (Addition-Wesley, 1999).

[43] Journal du nt, « Guide de l'intelligence artificielle, système expert ».

[44] Tourigny et Capus, « Représentation des connaissances », Université Laval, Canada, (2001).

[45] X.C Zhao Ép, Boury, « Méthodologie de conception d'un système expert pour la généralisation cartographique », (2010).

[46] DAOUDI Tarik, « CONCEPTION ET REALISATION D'UN SY STEME EXPERT D'AIDE AU DIAGNOSTIC DE PANNES D'UN MICRO ORDINATEUR », Université Abderrahmane Mira-Bejaïa, (2012).

## ANNEXES

### ANNEXE I : Fiche de traitement d'un résultat hors spécification (OOS)


#### • DEFINITIONS

<b>Résultat OOS</b>	<p>Tout résultat d'analyse étant en dehors des spécifications ou des critères d'acceptation établis dans les applications, les DMF, les abrégés officiels ou par le fabricant. Le terme s'applique également aux analyses des laboratoires in process qui sont en dehors des spécifications établies</p> <p><u>Le guide s'applique</u> : aux analyses chimiques des médicaments. Il est inclus dans les méthodes d'analyses des médicaments et méthode de libération. Les analyses concernées peuvent être appliquées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aux API</li> <li>• Aux excipients ou autres composants (emballages =packaging, systèmes de fermetures= container closure system...)</li> <li>• Aux produits en cours de production (in process)</li> <li>• Aux produits médicamenteux finis (finished product)</li> <li>• À toute extension inclus dans les BPF et le FFDC « ferderal food, drug and cosmetical » selon les BPF EU part II : texte opposable.</li> </ul>
<b>OOS : « Out Of Spécifications »</b>	Résultat non-conforme aux spécifications. Tout résultat obtenu non-conforme aux spécifications doit faire l'objet d'une enquête et être documenté selon une procédure. Cette procédure doit requérir l'analyse des données, l'évaluation de l'existence d'un problème significatif, l'affectation des tâches pour les actions correctives et les conclusions. Tout ré-échantillonnage et / ou recontrôle après des résultats non conformes aux spécifications doivent être menés selon une procédure.
<b>Spécification</b>	Liste de contrôles, de références à des méthodes analytiques et de critères d'acceptation appropriés, qui sont des <b>limites numériques, des fourchettes, ou d'autres critères</b> pour le contrôle décrit. Elle établit un ensemble de critères auxquels un résultat doit se conformer pour être considérée comme acceptable pour son utilisation prévue.
<b>La conformité aux spécifications</b>	Signifie que la matière / le Produit semi fini/ le produit fini, lorsqu'elle / il est contrôlée conformément aux méthodes analytiques répertoriées est conforme aux critères d'acceptation répertoriés."
<b>Lots simultanés (run batches)</b>	Lots analysés dans une même série/ séquence avec le lot sujet de l'OOS (même préparation et/ou mesure).
<b>Lot sujet</b>	Lot dont l'analyse révèle une non-conformité dans l'un de ses paramètres de contrôle.
<b>Echantillon CQ:</b>	C'est un échantillon représentatif et homogène prélevé à partir du lot, tel que les matières premières, final Blend, granulé, comprimés, gélules, flacons ou blisters.
<b>Echantillon original</b>	C'est l'homogène sur lequel une partie a été prise, pesée, préparée et testée à partir de l'échantillon CQ qui a donné le résultat hors spécifications (exemple : la poudre issue des 20 comprimés broyés et dont le poids moyen a été déterminé).
<b>Solution mère (stock solution)</b>	La solution initiale dans laquelle, l'échantillon testé ou le standard, a été préparé.
<b>Solution finale (sample solution et/ou standard solution)</b>	C'est la solution mère ou la dilution faite à partir de cette solution.
<b>Réinjection</b>	Ce sont des nouvelles injections à partir des vials qui ont été injectés précédemment.
<b>Ré-analyse</b>	Toute répétition d'une analyse, celle-ci peut être :une analyse sur le même échantillon(re-dilution, réinjection...), une analyse sur un prélèvement différent et une analyse sur un échantillon différent .
<b>Re-filtration</b>	Nouvelle filtration à partir de la solution finale.
<b>Re-dilution</b>	Nouvelle dilution à partir de la solution mère.


N° de l'OOS : .....	Date d'ouverture de l'OOS : .....
---------------------	-----------------------------------

**Rapport de l'investigation de l'OOS**

1. OOS concernant :

<input type="checkbox"/>	Excipient	<input type="checkbox"/>	PA	<input type="checkbox"/>	PF	<input type="checkbox"/>	PSF	<input type="checkbox"/>	ACE	<input type="checkbox"/>	stabilité
--------------------------	-----------	--------------------------	----	--------------------------	----	--------------------------	-----	--------------------------	-----	--------------------------	-----------

2. Information sur l'OOS :

Rédigé par: .....
Date d'occurrence : .....
Nom du produit : ..... N° de lot : .....
Dosage théorique : ..... Forme.....
Type de Conditionnement : .....
Echéance (stabilité) : .....
Date de Fabrication : ..... Date d'expiration : ..... Date de contrôle (stab) : .....
Test concerné par l'OOS : .....
Résultat : .....
Norme (spécification): .....
Références registre (notebook) où est noté l'analyse /page : .....
Analyste : .....
Lots simultanés : .....

Observations : .....

.....

.....

--	--	--	--	--

### 3. PHASE 1 / Etape 1: Investigation au niveau du laboratoire:

3-1 Enquête : Cocher la bonne réponse

		QUESTIONS	OUI	NON	NA
<b>Matière/Milieu</b>		Est-ce que l'échantillon est conservé dans les conditions appropriées ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Date d'échantillonnage :</b>		Y a-t-il un problème d'intégrité de l'échantillon (contaminé, dégradé...)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Méthode :</b>		Est-ce que le travail est fait selon les BPF et BPL?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Code/numéro de la méthode :</b>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Version :</b>		A-t-on utilisé la bonne technique / méthode ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Date d'approbation :</b>		Est-ce que la méthode/document est conforme aux documents de référence ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Y a-t-il eu des modifications par rapport à la méthode.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Erreur réactif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Erreur working standard	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Erreur préparation échantillons (pesées et dilution)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Erreur de stockage des solutions avant /pendant la préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Erreur d'utilisation du type de filtre/colonne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Erreur de calcul ou de la retranscription : Si oui à préciser :			
		.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		.....			
		.....			
<b>Equipement</b>		Est-ce que son contrôle périodique/calibration a été fait ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>+ Matériel</b>		Prochaine date de qualification :			
		.....			
		Est-ce que son contrôle externe a été fait ?			
		Prochaine date de qualification :			
		.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>


### 3.3 Résultats de l'investigation : Est-ce que la cause de l'échec a été trouvée ?

Si Oui : Invalidez les résultats de la première préparation (first analysis invalid), renseignez le tableau ci-dessous et allez à la section 7 directement puis continuer.

Cause	OUI	NON	Actions correctives	OUI	NON	NA
1-Problèmes liés à l'appareil : <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase mobile consommée.</li> <li>Système de suitability non conforme.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Réinjection après résolution du problème	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- problème analytique :						
<ul style="list-style-type: none"> <li>Numérotation des vials dans la séquence</li> <li>Erreur dans les conditions chromatographiques</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Réinjection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Réinjection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Erreur dans le choix des fioles pour la préparation de la solution mère.</li> <li>Erreur de dilution.</li> <li>Erreur de concentration.</li> <li>Erreur de choix de l'instruction approprié.</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ré analyse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ré analyse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ré analyse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ré analyse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres causes :	Action :					
.....	.....					
.....	.....					
.....	.....					

Conclusion (Résumée de la cause):

.....

.....

.....

Si Non : Aller à la section 4 puis continuer.

--	--	--	--

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

### 3.2. Chromatogrammes /UV :

	VERIFIER	OUI	NON	NA
1	Les paramètres du système suitability (RSD, nombre de plateaux théoriques, facteur de symétrie et résolution) et de chaque « two-points –calibration (RSD) ».	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Conditions chromatographiques (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Vérifier le (RSD) entre les blocs des standards	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Numérotation des vials dans la séquence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Pas de variation dans le temps de rétention	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Pas d'interférence entre les pics	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Pas de pics fantômes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Courbe de calibrage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Vérifier la lecture du blanc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Imprimer les chromatogrammes indiquant la variation de la pression au cours du travail	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Vérifier le système de conformité en fin d'analyse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

.....  
 .....  
 La vérification des données ci-dessus doit être réalisée par le supérieur hiérarchique et de l'analyste.

	Nom et Prénom	Visa	Date
L'analyste	.....	.....	.....
Superviseur LCQ	.....	.....	.....
Responsable LCQ	.....	.....	.....
Responsable AQ	.....	.....	.....

#### 4.1. Phase 1 / Etape 2 : l'investigation du laboratoire (test hypothétique):

##### 4.1.1 Investigation Hypothétique :

Basé sur l'investigation préliminaire Phase 1 étape 1 le responsable CQ et le responsable AQ doivent émettre une hypothèse selon le tableau ci-dessous :

ACTION	THEORIE
1- Re-injecter /re-lire exemplaire le standard. 2-Re-injecter /re-lire exemplaire à partir du même flacon de la solution de l'échantillon	Pas de problème d'instrument évident. (Vérifier l'erreur d'injection intermittente ou bulle d'air.) Les résultats non reproductibles dans des vials ou solutions.
3- Re-filtrer la solution finale de l'échantillon	Une erreur de filtration est suspectée.
4-Rediluer la solution stock ou initiale de l'échantillon.	Une erreur de dilution ou de pipetage est suspectée.
5-sonication supplémentaires / agitation de la solution mère puis re-diluer.	Une erreur d'agitation ou de sonication est suspectée ou sonication.
6-Préparer en double à partir de la préparation de l'échantillon initial.	Une erreur de préparation de l'échantillon est suspectée.
7-Utiliser phase mobile, solvant, solution ..... etc. fraîchement préparée.	Une erreur de préparation et/ou conservation et/ou contamination est suspectée.
8-Préparer de nouvelles préparations.	Méthode pas suivie. Par exemple: des poids différents, fioles jaugées, colonnes.
9-Vérifier la contamination possible et examiner les pics de l'étude de dégradation.	Présence de pic fantôme en chromatographie.

Autre : .....

##### 4.1.2 Plan d'investigation Phase1/étape 2 (Protocole de réanalyse) :

	Action à faire	OUI	NON	NA
1	Réinjection en double de la même vial injecté.			
2	Refiltration de la solution finale			
3	Ré-dilution en double de la solution mère de l'essai.			
4	Ultrasonication des solutions préparées.			
8	Pour le test d'impureté, Réinjection de la même vial injectée et prolonger le temps d'analyse 5 fois ou plus.			
5	Repréparation en double à partir de l'échantillon original par un deuxième analyste			
*6	Confirmation des résultats par un troisième analyste ainsi que les lots simultanés			

\*Dans le cas où la cause racine est trouvé

##### Approbations du plan:

	Nom et Prénom	Visa	Date
Superviseur LCQ	.....	.....	.....
Responsable LCQ	.....	.....	.....
Responsable AQ	.....	.....	.....

--	--	--	--	--

**6. Investigation faite et résultats :**

Refaire le test en double :

Commentaires et conclusion :

.....

.....

.....

Références registre ou est noté l'OOS : ..... Page : .....

**Approbations :**

	Nom et Prénom	Visa	Date
Superviseur LCQ	.....	.....	.....
Responsable LCQ	.....	.....	.....
Responsable AQ	.....	.....	.....

**7. Spécifiez la cause de l'OOS :**

**7.1 OOS non confirmé lié à :**

L'analyste	<input type="checkbox"/>	Nom de l'analyste :	..... ..... .....
L'équipement	<input type="checkbox"/>	Code de l'équipement :	..... .....
Échantillonnage	<input type="checkbox"/>		.....
Verrerie	<input type="checkbox"/>		.....
Instruction de contrôle	<input type="checkbox"/>		.....
Autre	<input type="checkbox"/>		.....

**7.2 OOS confirmé (lié au produit).**

- Echantillon : .....

- Lot : .....

- Autre : .....

**8. Statut du lot :**

Conforme

Non-conforme

--	--	--	--	--

**4.1.3** Procéder comme indiqué ci-dessous sur la solution originale pas à pas (si nécessaire et applicable) jusqu'à ce que la cause de l'échec soit trouvée, alors de nouvelles préparations à partir de l'échantillon d'origine sont nécessaires pour confirmer les résultats.

Si les échantillons originaux ne sont pas disponibles (par exemple, l'échantillon initial consommé dans l'analyse), passer à la section 5 directement.

	VERIFIER	OUI	NON	NA
1	Réinjection en double de la même vial.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Re-filtrer la même solution finale et injecter une injection de chaque échantillon re-filtré.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Re-diluer en double la solution mère de l'essai et injecter une injection de chaque échantillon re-dilué.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Remettre la solution mère aux ultrasons (ou bien ré agitation mécanique) ré-diluer en double et faire une seule injection.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Faire le test du lot sujet en double à partir du même échantillon original par un deuxième analyste qualifié.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6*	Faire le test en double à partir du même échantillon original par un troisième analyste.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Pour le test d'impureté, préparer la solution essai extemporanément et injecter directement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Réinjection de la même vial injectée et prolonger le temps d'analyse 5 fois ou plus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Injecter à partir de l'échantillon non filtré ou centrifugé (en utilisant un tube en verre) de la solution essai et standard.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Augmenter la durée du temps d'analyse 5 fois pour éluer tous pics suspects.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Identifier les pics des radicaux libres liés à la molécule.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Identifier les pics relatifs au solvant ou à la phase mobile.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* : ne passer à l'étape 6 que si le résultat de l'étape 5 est contradictoire avec les étapes 1, 2,3 et4.

Approbations :

	Nom et Prénom	Visa	Date
Superviseur LCQ	.....	.....	.....
Responsable LCQ	.....	.....	.....
Responsable AQ	.....	.....	.....

**4.3. Résultats expérimentaux :**

**4.3.2. Si la cause de la non-conformité a été trouvée :**

Si Oui : Allez à la section 7 directement et continuer.

Si Non : Etablissez un plan d'investigation **Phase 2 / Etape 1** puis Allez à la section 5 et continuer.

--	--	--	--

**4.3.1. Plan d'Investigation Phase 2 / Etape 1 :**

.....

.....

.....

.....

.....

Approbation du plan :

	Nom et Prénom	Visa	Date
Superviseur LCQ	.....	.....	.....
Responsable LCQ	.....	.....	.....
Responsable AQ	.....	.....	.....

**5. Phase 2 / Etape 1 Investigation étendue (Testing Laboratory Extended):**

	VERIFIER	OUI	NON	NA
1	Prélever un nouvel échantillon et tester en double par un deuxième analyste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Faire l'essai à partir d'un Lot déclaré conforme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Changer de phase mobile fraîchement préparée, solvant, solution ... etc.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Analyser en utilisant une colonne et /ou un instrument différent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Préparer en double à partir d'un nouvel échantillon par un troisième analyste.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Evaluer les résultats des autres essais indicatifs (description, dosage, la dissolution, variation de masse et uniformité de contenu ... etc).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Analyser les injections de placebo / principe actif / excipients utilisés dans la préparation du lot.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Pour échantillon de stabilité (long terme et lots périmés / station finale), passer un lot conforme de l'échantillothèque / magasin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Autres : .....

**5.2 Résultats expérimentaux : Si la cause de la non-conformité a été trouvée**

Oui: Allez à la section 6 et continuer.

Non: Informez l' AQ afin de rédiger une fiche d'anomalie (N°=..... )

--	--	--	--	--

9. CAPA si l'investigation conduit à des causes analytiques :

9.1 Actions correctives et préventives prises :

CAPA N° .....

10. Résultat final :

.....  
 .....  
 .....

11- Approbations :

	Nom et Prénom	Visa	Date
Analyste	.....	.....	.....
Superviseur LCQ	.....	.....	.....
Responsable LCQ	.....	.....	.....
Responsable compliance	.....	.....	.....
Manager LCQ	.....	.....	.....
Manager AQ	.....	.....	.....
Manager QU (*)	.....	.....	.....

(\*) à signer par le QU en cas d'OOS confirmé (lié au produit)

12-Synthèse des résultats : NB : la synthèse s'effectue sur ordinateur par le CQ.

**ANNEXE 2 : Document de déclaration d'OOS/OOT à l'assurance qualité**


Numéro du rapport d'OOS/OOT: \_\_\_\_\_

Nom du produit: \_\_\_\_\_ Numéro de lot: \_\_\_\_\_

Date de fabrication: \_\_\_\_\_ Date de péremption: \_\_\_\_\_

Test échoué: \_\_\_\_\_ Résultat: \_\_\_\_\_

Spécifications: \_\_\_\_\_

Description de l'OOS / OOT:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Date de clôture du rapport OOS/OOT: \_\_\_\_\_

Déjà par (CQ): \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Reçu par (AQ): \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Évaluation de l'OOS/OOT:

- Tendence des 10 derniers lots
- Tendence des données de stabilité portant sur les [2-5] années
- Basé sur les résultats obtenus

▪ Commentaire

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Fait par (CQ/AQ): \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_


• **Conclusion:**

Es ce que cet OOS/ OOT nécessite une investigation au niveau de la production ?

OUI

NON

• **Approbations:**

	<b>Nom et Prénom</b>	<b>Visa</b>	<b>Date</b>
<b>Responsable LCQ</b>			
<b>Manager LCQ</b>			
<b>Responsable AQ</b>			
<b>Manager AQ</b>			
<b>Responsable compliance</b>			
<b>Manager QU</b>			