

Ministère de l'Enseignement Supérieur et
de la Recherche Scientifique

Université Mouloud MAMMERY

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

TIZI-OUZOU

N° D'ordre :



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة مولود معمري

كلية الطب

قسم الصيدلة

تيزي وزو

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté sous forme d'article et Soutenu publiquement

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Le : 09 / 07/2025

Sous le thème :

Analyse AMDEC des risques de contamination microbiologique et de contamination croisée lors de la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques : Cas pratique chez SPA OCTREOPHARM HEALTHCARE INDUSTRY.

Réalisé par :

- ABBADJA Sara
- IABBADENE Melissa

- HOUACINE Melissa
- SEBARGOUD Leiticia

Encadré par

Promotrice : Dr A. BELAICH

Co-promotrice : Dr M.S.KHELIF

Les membres du jury :

Pr M. MAMOU PHU

Faculté de médecine UMMTO

Président

Dr H. BENSISAID MHU

Faculté de médecine UMMTO

Examineur

Dr K. DOUFENE MCB

Faculté de médecine UMMTO

Examineur

Dr A. TOUTAOUI Directeur

Département de la radiothérapie
et l'imagerie moléculaire HCM

Examineur

Résumé :

La gestion des risques constitue un pilier fondamental de l'assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique, avec une importance accrue dans le secteur des médicaments radiopharmaceutiques (MRP). Conformément aux exigences de l'ICH Q9 (Partie 3 : Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l'Industrie Pharmaceutique / Partie 4 : Ligne directrice 1 ,3) en vigueur ,établie par l'agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP) , cette démarche systématique permet une identification rigoureuse et une maîtrise optimisée des risques spécifiques, notamment ceux liés aux contaminations microbiologiques et croisées.

Dans ce cadre, une étude a été menée au sein de l'entreprise SPA OCTREOPHARMHEALTHCARE INDUSTRY, située à Tizi-Ouzou, entre Janvier et Juin 2025, en utilisant la méthode AMDEC (Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leurs criticité).

Cette analyse des risques à priori a permis d'identifier les modes de défaillance à chaque étape du processus de fabrication des MRP, d'évaluer leur impact en calculant un indice de criticité basé sur la gravité, la fréquence et la détectabilité, et de hiérarchiser les actions correctives et préventives selon leur criticité.

L'étude a permis d'identifier 22 modes de défaillance, dont 17 sont liés à la contamination microbiologique et 5 à la contamination croisée. En appliquant la méthode des 5M, 86 causes racines ont été associées, et classées selon leur criticité en trois seuils : mineurs (≤ 6), majeurs ([6-12]) et critiques (>12). Ces analyses ont permis de répartir les causes en : 12 critiques, 29 majeures et 45 mineures.

Cette perspective met en évidence l'efficacité de la méthode dans l'identification et la maîtrise des risques liés aux processus de fabrication des MRP. Elle met également en avant l'importance d'anticiper et de gérer les risques de manière préventive afin d'assurer la qualité des produits et de protéger la sécurité des patients.

Mots clés : Médicaments radiopharmaceutiques, Management de la qualité, Gestion des risques, Méthode AMDEC, Méthode des 5M.

Abstract:

Risk management is a fundamental pillar of quality assurance in the pharmaceutical industry, with increased importance in the radiopharmaceutical drugs (MRP) sector. In accordance with the requirements of ICH Q9 (Part 3: Good Manufacturing Practice Documents) and the current Good Manufacturing Practices (Algerian Democratic and Popular Republic Ministry of Pharmaceutical Industry / Part 4: Guideline 1,3) established by the National Agency for Pharmaceutical Products (ANPP), this systematic approach allows for rigorous identification and optimized control of specific risks, particularly those related to microbiological and cross-contamination.

In this context, a study was conducted within the company SPA OCTREOPHARMHEALTHCARE INDUSTRY, located in Tizi-Ouzou, between January and June 2025, using the FMEA method (Analysis of failure modes, their effects and their criticality). This a priori risk analysis identified failure modes at each stage of the MRP manufacturing process, assessed their impact by calculating a criticality index based on severity, frequency, and detectability, and prioritized corrective and preventive actions based on their criticality.

The study identified 22 failure modes, 17 of which were related to microbiological contamination and 5 to cross-contamination. By applying the 5M method, 86 root causes were identified and classified according to their criticality into three thresholds: minor (≤ 6), major (6-12), and critical (>12). These analyses made it possible to divide the causes into: 12 critical, 29 major, and 45 minors.

This perspective highlights the method's effectiveness in identifying and controlling risks associated with MRP manufacturing processes. It also highlights the importance of anticipating and managing risks in a preventive manner in order to ensure product quality and protect patient safety.

Key words: Radiopharmaceutical drugs, Quality management, Risk management, FMECA method, 5M method.

Introduction :

L'émergence des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) depuis 1965 a marqué une avancée significative dans le domaine médical. Ces MRP, définis selon l'article 210 de la loi n° 18-11 du 2 juillet 2018 relative à la santé, comme «tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à être administré à l'homme à des fins médicales, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides», jouent un rôle crucial dans le diagnostic (tomographie par émission de positons – TEP, scintigraphie) grâce à la visualisation précise des tissus malades via la localisation ciblée des radionucléides, et la thérapie ciblée pour le traitement de certaines maladies, notamment les cancers, en délivrant une irradiation ciblée aux tissus malades (1).

La fabrication de ces MRP est fréquemment exposée à des risques pharmaceutiques tels que la contamination croisée et la contamination microbiologique, au sein de ses chaînes de fabrication. Ces dernières peuvent entraîner bien plus qu'une simple non-conformité : elles compromettent directement la sécurité des patients ainsi que l'efficacité des traitements (2).

Il est donc impératif que les processus de fabrication des MRP soient menés en stricte conformité avec les normes de qualité. En effet, la qualité dans le domaine pharmaceutique représente la conformité de l'ensemble des caractéristiques inhérentes du produit aux exigences établies. En assurant ainsi la sécurité du patient et l'efficacité de son traitement (3,4).

Face à de tels enjeux, la gestion des risques est primordiale. Conformément aux BPF, le risque est défini comme la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité. Les dispositions de gestion du risque qualité, détaillées notamment dans l'ICH Q9, ont pour rôle d'appliquer un cadre structuré : ils permettent de prévoir, contrôler et communiquer les risques pouvant affecter la qualité et la sécurité du médicament, ce qui permet de prioriser les actions correctives et préventives et de garantir la protection du patient (3).

Parmi les outils structurés permettant cette approche, l'AMDEC se révèle particulièrement pertinente pour anticiper les défaillances potentielles et les hiérarchiser. C'est dans ce cadre, que notre étude vise à apporter des réponses aux interrogations suivantes : Comment peut-on appliquer l'AMDEC pour gérer les risques de contamination dans la phase de fabrication des MRP ? Et quelles sont les mesures préventives et correctives instaurées ?

Cette étude initiée via l'AMDEC vise principalement à identifier les risques de contamination microbiologiques et croisées dans une optique corrective et préventive en s'alignant avec les exigences de la qualité du produit et la sécurité primordiale du patient.

Matériel et Méthodes :

Une étude prospective d'analyse de risques a été menée au sein de l'établissement pharmaceutique SPA OCTREOPHARM HEALTHCARE INDUSTRY à Boulevard Krim Belkacem, Tizi-Ouzou, de Janvier à Juin 2025. Cette entreprise est spécialisée dans la production des MRP destinés à l'imagerie médicale (TEP, scintigraphie) pour la détection de pathologies telles que les cancers, les troubles cardiaques et les maladies neurodégénératives. Parmi les médicaments produits par l'entreprise à ce jour figurent :

- Le fluorodésoxyglucose (^{18}FDG) : Utilisé pour le diagnostic, la stadification et le suivi des cancers et la détection de ses éventuelles récurrences.
- La fluoro-dihydroxyphénylalanine (F-DOPA) : Spécialisée dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines et utilisée pour la détection des insulinomes.
- Antigène membranaire spécifique de la prostate marquée au $^{18}\text{fluor}$ (F-PSMA) : Permet de détecter et localiser les récurrences des cellules cancéreuses de la prostate.

Ce travail s'inscrit dans une démarche proactive, visant à identifier et analyser les risques inhérents à la fabrication de ces MRP, afin d'établir un protocole de gestion des risques rigoureux et adapté.

Matériel :

Les équipements utilisés dans le processus de fabrication des MRP sont détaillés dans le Tableau 1.

Tableau 1: Présentation des équipements du processus de fabrication et de leurs usages.

Appareil	Usage
Cyclotron	Accélérateur de particules.
Module de synthèse	Synthèse chimique automatisée du ^{18}FDG , F-DOPA, F-PSMA.
Hot cell de synthèse	Chambres blindées de confinement des rayonnements ionisants (synthèse).
Hot cell de fractionnement	Chambres blindées de confinement des rayonnements ionisants (stérilisation et fractionnement).
Dispensing unit	Fractionnement semi-automatisé des doses injectables des radios pharmaceutiques.
Test de point de bulle	Test d'intégrité du filtre.
Activimètre	Mesure de l'activité radioactive.

Méthodes :

La fabrication des MRP requiert une gestion rigoureuse des risques afin de garantir la sécurité du patient et la qualité des produits. Conformément aux directives ICH Q9 et aux BPF, une approche anticipative, basée sur l'AMDEC a été adoptée. Cette méthodologie s'est articulée autour de deux phases principales : une revue bibliographique approfondie (13–21), visant à définir le cadre théorique et à identifier les défis spécifiques de la fabrication des MRP à partir de référentiels reconnus, et une application pratique de la méthode AMDEC.

Selon l'AFNOR (Association Française de Normalisation), l'AMDEC est définie comme une méthode systématique d'analyse préventive des défaillances potentielles d'un produit, d'un processus ou d'un système, visant à identifier, évaluer et prioriser les risques associés afin de mettre en place des actions correctives ou préventives pour les réduire ou les éliminer. Cette méthode repose sur une évaluation des conséquences, des causes et des probabilités d'apparition des défaillances, dans le but de garantir la fiabilité, l'innocuité et la qualité (23).

Cette analyse se déroule selon les étapes suivantes :

1 /-Constitution de l'équipe de travail :

L'équipe chargée de cette étude est composée d'une part de 4 internes en pharmacie dont la mission principale consiste à analyser rigoureusement le processus de fabrication des MRP, en anticipant les risques potentiels de contamination croisée et microbiologique tout en évaluant leurs gravités.

Et d'autre part, le personnel d'OCTREOPHARM qui regroupe: une pharmacienne directrice technique, pharmacienne responsable assurance qualité, personne chargée de la radioprotection, microbiologiste, ingénieur cyclotron et deux radiochimistes qui intervient à différentes étapes clés de l'étude : d'abord l'encadrement global au sein du site de fabrication via plusieurs réunions de travail, puis la simulation des séances de fabrication des MRP qui vont du cyclotron jusqu'au conditionnement ; leurs expertise conjointe a contribué à l'identification des défaillances probables sur chaque étape du processus par «brainstorming » et l'élaboration de la grille d'évaluation de la fréquence et de la détectabilité de ces derniers avec rigueur et précision.

2 /-Etat des lieux :

Les installations observées sont réparties en deux catégories :

-Zone de Production non soumise aux BPF :

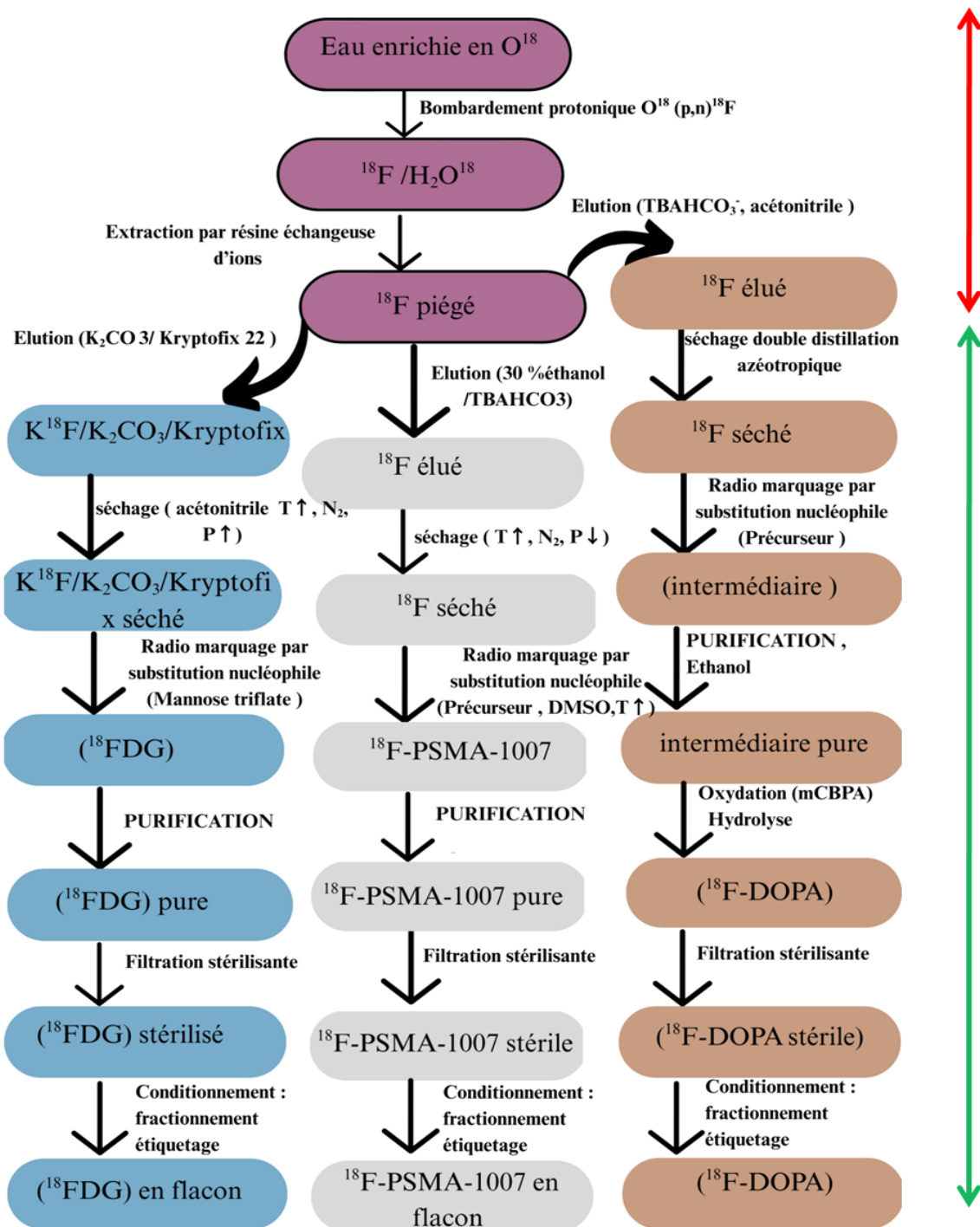
Représentée par le cyclotron utilisé pour préparer une espèce radioactive spécifique par l'intermédiaire d'une réaction nucléaire particulière par exemple : le ^{18}F est souvent préparé par le bombardement d'une cible contenant de l'eau enrichie en ^{18}O par des protons accélérés (21).

-Zone de Production soumise aux BPF :

Elle est conçue pour assurer la production de MRP de haute qualité, divisée en deux : une section dédiée à la fabrication, équipée d'une hotte de synthèse pour la réaction du ^{18}F fluor avec des précurseurs chimiques, une hotte de fractionnement pour le conditionnement stérile en multi doses et une autre pour le laboratoire de contrôle qualité.

3 /-Etude fonctionnelle :

C'est une étude révélatrice des défaillances durant le processus de fabrication des MRP, ces dernières sont définies comme des fonctions prévues, mais non remplies. Afin de pouvoir détecter ces anomalies, la connaissance des différentes étapes de fabrication du ^{18}F FDG, du F-DOPA et du F-PSMA, telles que présentées dans la figure 1, est nécessaire (5).



Zone non soumise aux BPF :

Zone soumise aux BPF :

■ Processus fabrication ^{18}F -FDG.

■ Processus fabrication ^{18}F -PSMA.

■ Processus fabrication ^{18}F -DOPA.

■ Partie en communs du processus de fabrication.

Figure 1 : Processus de fabrication du ^{18}F -FDG, du F-DOPA et du F-PSMA.

4 /-Etude qualitative des défaillances :

Après l'identification des défaillances, une analyse approfondie a été menée pour déterminer leurs causes probables, leurs effets, ainsi que leurs conséquences potentielles sur le médicament et le patient. L'exploration des causes a été réalisée à l'aide de la méthode des 5M, également appelée diagramme d'Ishikawa, qui examine les cinq facteurs clés : Matière, Matériel, Méthode, Main-d'œuvre et Milieu.

5 /-Etude quantitative :

L'estimation de l'IC associée à chaque mode de défaillance repose sur l'évaluation de trois critères principaux :

- La gravité qui évalue les conséquences potentielles d'un danger. Ses valeurs sont déterminées en se basant sur la qualité du produit et la sécurité du patient. Si l'un de ces critères indique une conséquence plus élevée que l'autre, la valeur la plus importante est retenue pour définir le niveau de gravité, assurant que le risque le plus critique est toujours pris en compte des conséquences potentielles de la défaillance.
- La fréquence du mode de défaillance est une évaluation du nombre de défaillances par unité de temps (3).
- La détection de la défaillance est la capacité de déceler ou déterminer l'existence, la présence ou un fait d'un danger, avant qu'elle n'affecte le produit ou le patient. Plus la détectabilité est importante, plus le système est sûr (3).

Ainsi, un mode de défaillance est considéré comme d'autant plus critique que ses conséquences sont graves, que sa survenue est fréquente, et qu'il présente un risque élevé de non-détection.

L'indice de criticité est le produit de trois paramètres, la Gravité, la Fréquence, la Détectabilité : **IC = G x F x D** Où : G représente l'indice de gravité, F l'indice de fréquence et D l'indice de détectabilité.

Une grille de cotation à 4 niveaux représentée dans le Tableau 2 pour chacun des paramètres a été établie, d'après les données de la littérature scientifique et validée en groupe de travail (5,6).

À partir de la cotation des critères G, F et D, la criticité des différents modes de défaillance a été calculée puis confrontée à l'appréciation du groupe durant les réunions de travail et les séances de brainstorming.

Cet IC basé sur les seuils prédéfinis apparaît dans le Tableau 2 selon un code couleur, permet de catégoriser précisément les défaillances en risques mineurs, majeurs ou critiques et de prioriser des actions correctives pour les risques critiques inacceptables en améliorant leur gravité et/ou fréquence et/ou détectabilité pour les rendre acceptables.

Tableau 2 : Cotation de la gravité, de la fréquence, de la détectabilité et de la criticité.

Cotation de la gravité des effets		
1	Produit conforme /Pas de préjudice au patient.	
2	Produit non conforme mais fonctionnel / Gêne mineur du patient (effet esthétique : érythème, gonflement).	
3	Produit non conforme non fonctionnel /Préjudice considérable au patient (ex : 18-FDG qui contient des traces de F-PSMA et/ou F-DOPA peut donner une imagerie faussée).	
4	Produit non conforme /Mort du patient (ex : produit non stérile).	
Cotation de la fréquence d'apparition des modes de défaillance		
1	Improbable.	
2	Rare .	
3	Probable .	
4	Fréquent .	
Cotation de la détectabilité des modes de défaillance		
1	Certainement détecté.	
2	Peut échapper au contrôle standard.	
3	Détection aléatoire.	
4	Aucun moyen de détection.	
Cotation de la criticité		Code Couleur
≤ 6	Risque mineur.	
]6-12]	Risque majeur.	
>12	Risque critique.	

- **Modélisation AMDEC** : Le tableau 3 représente un modèle de la grille AMDEC pour l'identification et l'évaluation des risques, illustrant un exemple de mode et de cause de défaillance avec l'attribution des indices (fréquence, détectabilité, gravité, indice de criticité)

Tableau 3 : Tableau AMDEC : Représentation des modes, causes de défaillance et cotation des risques (Gravité, Fréquence, Détection, Indice de criticité) avec exemple.

Mode de défaillance	Code	Causes de défaillance				
			F	D	G	IC
Contamination dans le flacon EPPI (Eau pour préparation injectable)	M10	Opércule endommagé ou absent.	1	1	3	3

6 /-La recherche des actions préventives et des actions correctives :

Cette étape permet de réduire l'indice de criticité par des actions qui visent :

- La réduction de la probabilité d'occurrence.
- La réduction de la probabilité de non détection.
- La réduction de la gravité de l'effet de défaillance.

7 /-Le suivi des actions prises et la réévaluation de criticité :

La même méthode de calcul est appliquée pour déterminer le nouvel indice de criticité afin de quantifier l'amélioration obtenue grâce aux actions correctives et préventives.

Résultats :

Les résultats relatifs aux risques de contamination microbiologique et croisée identifiés lors de notre étude, et ce, tout au long du processus de fabrication des MRP (incluant les étapes de cyclotron, de radio-synthèse et de fractionnement), sont présentés dans les tableaux (4 – 10).

I. Contamination microbienne :

1. Etape cyclotron :

Tableau 4 : Résultats d'analyse des défaillances et estimation du taux des risques au niveau du cyclotron.

Mode de défaillance	Code	Causes de défaillance	Taux de risque			
			F	D	G	IC
Défaillance dans le système de cibles ou les lignes de transfert.	M1	Panne interne du système (ex : défaillance dans le système LTF (liquid target filler : système de remplissage de cible liquide).	2	2	3	12
Défaillance du système de refroidissement par eau glacée	M2	Température nominale du système de refroidissement par eau glacée non respectée.	2	1	4	8
Dégradation ou encrassement des surfaces internes du cyclotron/chambre à vide	M3	Particules ou résidus accumulés ou corrosion des surfaces.	1	1	4	4
Contamination des cibles, du système LTF, ainsi que la ligne delivery vers les modules de synthèse par la matière première (ex : Isotope ^{18}O ...)	M4	Matière première endommagée suite aux mauvaises conditions de stockage, transport.....	3	1	3	9
	M5	Mauvaise manipulation lors du chargement de la matière première dans le LTF, entraînant la contamination du flacon.	3	1	3	9
	M6	Contamination lors du remplissage de la cible suite à une défaillance d'une des pièces du système LTF (vannes, transducteur de pression.....).	3	1	3	9
Contamination des cibles lors de la maintenance (remplacement des foils et nettoyage du corps interne de la cible)	M7	Manipuler avec des mains non protégées.	1	1	3	3
	M8	Utilisation des gants non conformes.	2	1	3	6
	M9	Utilisation des produits de nettoyage non autorisés.	2	1	3	6

2. Etape de radiosynthèse :

a /Au niveau du module de synthèse :

Tableau 5 : Résultats d'analyse des défaillances et estimation du taux des risques lors du processus radio synthèse (module de synthèse).

Mode de défaillance	Code	Causes de défaillance	F	D	G	IC
Contamination dans le flacon EPPI	M10	Opercule endommagé ou absent.	1	1	3	3
	M11	Contamination de chez le fournisseur.	1	3	3	9
	M12	Procédure de mise en place non adéquate.	1	2	3	6
	M13	Contamination de l'air.	2	2	3	12
Contamination dans la cassette de synthèse	M14	Filtre d'azote (N ₂) endommagé.	2	2	3	12
	M15	Bio charge non conforme de chez le fournisseur.	1	4	3	12
	M16	Procédure de mise en place de la cassette non respectée.	1	4	3	12
Contamination dans les capillaires alimentant le module de synthèse	M17	Capillaire endommagé et usé.	2	1	2	4
	M18	Qualité des capillaires.	2	1	2	4
	M19	Nettoyage capillaire, programme de maintenance non adapté.	1	2	2	4
Contamination dans le module de synthèse	M20	Matériel non qualifié.	1	1	2	2
	M21	Programme de maintenance non adapté et/ou nettoyage des capillaires mal exécutés.	2	1	2	4
	M22	Manipulation sans habillage adéquat.	1	1	2	2

b/Au niveau de la hotte de synthèse :

Tableau 6 : Résultats d'analyse des défaillances et estimation du taux des risques lors du processus radiosynthèse (hotte de synthèse).

Mode de défaillance	Code	Causes de défaillance	F	D	G	IC
Contamination Air	M23	Filtre HEPA (High Efficiency Particulate Air /un filtre à air à haute efficacité) colmaté-endommagé induisant une modification du débit de soufflage d'air.	2	1	3	6
	M24	Erreurs humaines suite à une mauvaise manipulation ou un geste inadapté.	2	2	3	12
Contamination surface	M25	Défaut d'étanchéité, système de ventilation insuffisant.	2	3	2	12
	M26	Procédure de nettoyage et de désinfection non efficace.	2	1	2	4
	M27	Introduction de matériel contaminé.	1	2	2	4

3.Etape de fractionnement :

a/Au niveau de la filtration stérilisante :

Tableau 7 : Résultats d'analyse des défaillances et estimation du taux des risques lors du processus de la filtration stérilisante.

Mode de défaillance	Code	Causes de défaillance	F	D	G	IC
Perte d'intégrité du filtre stérilisant	M28	Système de filtration inefficace.	1	3	4	12
	M29	Incompatibilité chimique avec le produit filtré.	2	1	4	8
	M30	Réutilisation du filtre.	1	2	4	8
	M31	Filtre défectueux.	2	1	4	8
	M32	Filtre non stérile.	2	3	4	24
	M33	Fissure ou rupture du boîtier du filtre.	2	2	4	16
	M34	Défaut de protocole de stérilisation (filtration mal conduite : pic de pression excessif /temps inadéquat).	1	1	4	4
	M35	Manipulation non aseptique.	1	3	4	12
	M36	Validation incomplète (absence de tests d'intégrité du filtre).	1	1	4	4
Colmatage du filtre	M37	Domage mécanique lors de la manipulation ou de l'installation.	1	1	4	4
	M38	Charge particulaire excessive entraînant une contrainte sur le média filtrant.	2	3	3	18
	M39	Surface filtrante insuffisante pour le volume traité, absence de préfiltre.	1	1	3	3
	M40	Mauvaise qualité de membrane.	2	1	3	6
	M41	Incompatibilité entre le filtre et certains composants du produit.	1	2	3	6
	M42	Viscosité des particules et pH extrême.	1	2	3	6
	M43	Concentration élevée en radionucléides.	1	2	3	6
	M44	Erreur dans la sélection du filtre.	3	1	3	9
	M45	Mauvais montage du filtre.	1	1	3	3
Défaut de conception et choix des spécifications du filtre	M46	Température inappropriée (favorise la précipitation).	1	1	3	3
	M47	Conditions aseptiques défaillantes.	1	1	3	3
	M48	Mauvaise sélection du matériau de la membrane ; diamètre inadéquat des pores ; structure asymétrique ou défaut de fabrication ce qui peut causer des fuites ; mauvaise résistance mécanique ce qui peut donner un éclatement sous haute pression.	1	2	3	6
	M49	Interaction chimique avec la membrane (absorption de radionucléides comme le ¹⁸ F), pH extrême qui peut causer une dégradation du filtre.	1	2	3	6
	M50	Spécifications mal définies.	1	1	3	3
	M51	Validation incomplète (test de rétention bactérienne inadaptée aux MRP).	1	4	3	12

b /Au niveau du conditionnement :

Tableau 8 : Résultats d'analyse des défaillances et estimation du taux des risques lors du processus de conditionnement.

Mode de défaillance	Code	Causes de défaillance	F	D	G	IC
Contamination pendant le remplissage	M52	Équipements non stériles : ceux utilisés pendant le remplissage (seringues, aiguilles, flacons).	2	1	4	8

	M53	Systèmes de remplissage contaminés (pompe, tubulures), fuite ou défaut dans les lignes de remplissage.	2	2	4	16
	M54	Consommable contaminé.	1	2	4	8
	M55	Non-respect des bonnes pratiques aseptiques.	2	2	4	16
	M56	Temps d'exposition trop long : Bouchage / capsulage retardé après remplissage.	1	1	4	4
	M57	Matériaux mal manipulés (manipulation hors flux laminaire).	2	3	4	24
	M58	Flux d'air laminaire perturbé Surfaces contaminées.	1	2	4	8
Contamination via les équipements	M59	Machines non nettoyées.	1	2	3	6
	M60	Matériaux des capillaires favorisant la formation de biofilms.	2	3	3	18
	M61	Procédure de nettoyage non adapté.	1	1	3	3
	M62	Pression et température élevées.	2	1	3	6
Défaut d'étanchéité post remplissage	M63	Bouchon mal scellé (fuite lors de la fermeture), défaut d'étanchéité du flacon (ex : Microfissures).	2	3	4	24
	M64	Non-conformité des spécifications des flacons ou des bouchons.	1	3	4	12

II. Contamination croisée :

1. Etape de cyclotron :

Dans le processus de fabrication, le cyclotron est dédié uniquement à la production du radionucléide fluor-18 (¹⁸F). Cette spécialisation limite les risques de contamination croisée, car aucun autre radionucléide n'est produit simultanément dans cette phase.

2. Etape de radiosynthèse :

Tableau 9 : Résultats d'analyse des défaillances et estimation du taux des risques d'une contamination croisée lors du processus de radiosynthèse.

Mode de défaillance	Code	Causes de défaillance	IC			
			F	D	G	IC
Résidus des autres produits radio-pharmaceutiques dans le module de synthèse	C1	Nettoyage insuffisant des surfaces.	1	2	3	6
	C2	L'utilisation de tuyauterie commune, rinçage insuffisant ou inefficace des lignes entre les utilisations, manque d'entretien, usure des composants, détérioration des capillaires.	2	2	3	12
	C3	Procédures de nettoyage incomplètes ou non validées.	2	1	3	6
	C4	Non-respect des procédures de nettoyage, hygiène des manipulateurs, manque de sensibilisation aux risques de contamination.	2	3	3	18
	C5	Contamination atmosphérique par les particules radioactives en suspension.	2	4	3	24
	C6	Absence de monitoring de surfaces.	1	1	3	3
Résidus des autres produits radio-pharmaceutiques	C7	Usure des composants, détérioration des capillaires, favorisant la rétention de résidus ; matériaux de capillaires poreux retenant les radios pharmaceutiques.	1	3	3	9

dans la hotte de synthèse	C8	Procédures de nettoyage non validées, temps de rinçage insuffisant, absence de contrôle de l'efficacité du nettoyage.	2	1	3	6
	C9	Flux d'air inadéquat.	2	3	3	18
Étanchéité du module	C10	Joints vieillissants (dégradation par radiolyse).	3	2	2	12
	C11	Usure mécanique des pièces mobiles	2	1	2	4
	C12	Agressivité chimique des réactifs (solvants organiques) ; abrasion par particules (précipités radioactifs) ; températures extrêmes (synthèses exothermiques).	1	1	2	2
	C13	Procédure de montage incorrecte.	2	1	2	4
	C14	Tests d'étanchéité insuffisants (pression/temps inadéquats).	1	1	2	2
	C15	Erreurs de manipulation lors des connexions, mauvais serrage des raccords ; négligence des contrôles visuels.	2	1	2	4
	C16	Rayonnement ionisant accélérant le vieillissement.	1	1	2	2

3. Etape de fractionnement :

Tableau 10 : Résultats d'analyse des défaillances et estimation du taux des risques d'une contamination croisée lors du processus de fractionnement.

Mode de défaillance	Code	Causes de défaillance	F	D	G	IC
Contamination dans la hotte de fractionnement	C17	Nettoyage insuffisant des surfaces.	2	1	3	6
	C18	Procédures de fractionnement non-respectées.	2	2	3	12
	C19	Flux d'air insuffisant ou turbulent.	2	1	3	6
Contamination de la pince utilisée pour manipuler les flacons de produits radio-pharmaceutiques	C20	L'utilisation de matériel commun.	4	4	3	48
	C21	Procédures de nettoyage non validées (la pince n'est pas correctement nettoyée).	2	2	3	12
	C22	Surface de travail contaminée.	2	2	3	12

Une fois l'IC est calculé pour l'ensemble des défaillances identifiées, les données ont été représentées sous forme d'histogramme (Figure 2) afin de déterminer un seuil d'IC limite qui a permis de définir les actions prioritaires à mettre en œuvre.

Les défaillances, désignées par leur code représenté dans les tableaux (4-10) et classées selon leur ordre d'apparition dans le processus, ont été analysées. En prenant en considération la réglementation stricte applicable aux produits stériles, un seuil d'IC supérieur à 6 a été établi. Ce seuil caractérise les défaillances présentant un risque non acceptable, nécessitant ainsi un traitement prioritaire (7–9).

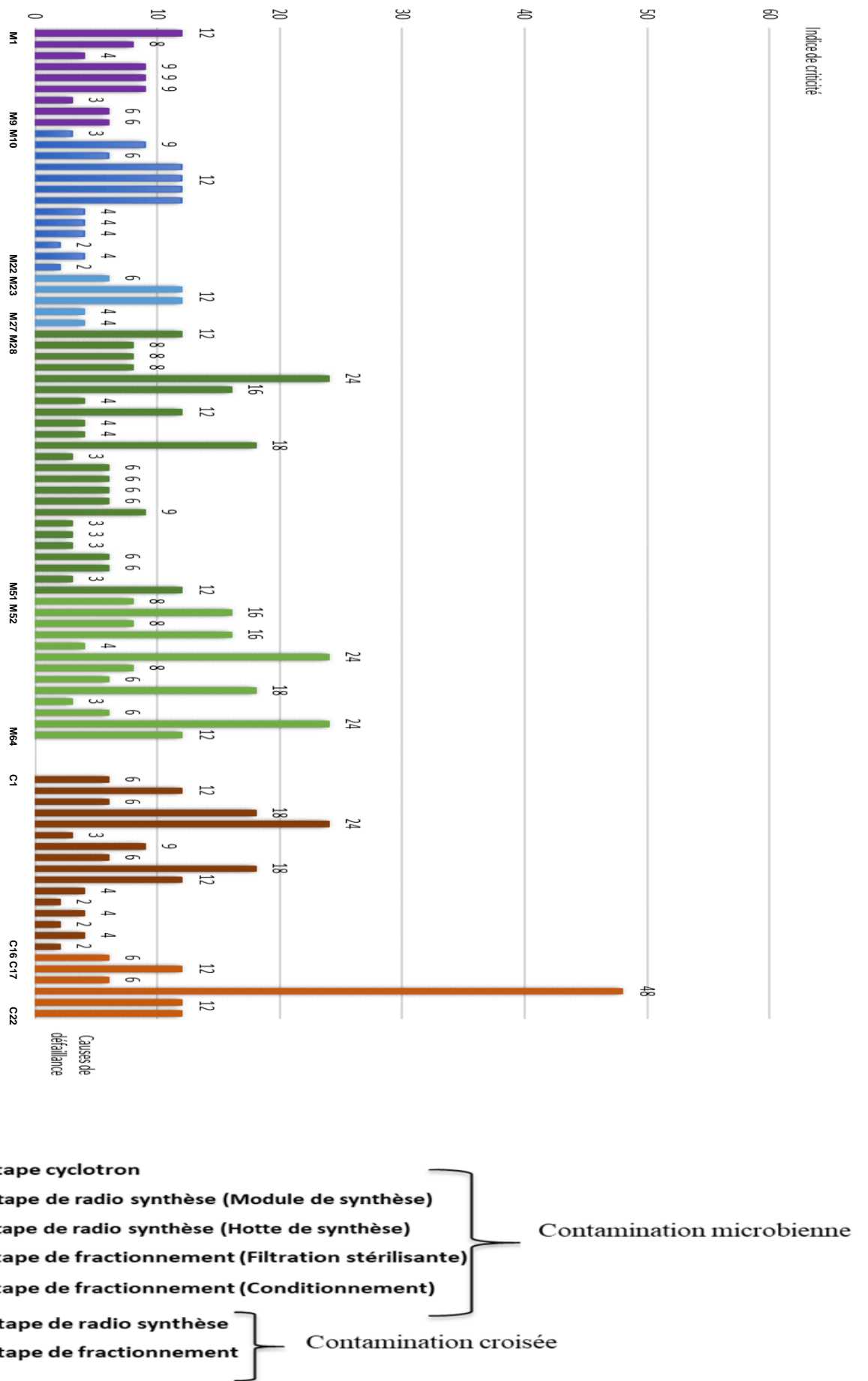


Figure 2 : Histogramme des indices de criticité par cause de défaillance.

Discussion :

Le processus de fabrication des MRP comporte plusieurs risques. Cependant, en raison de l'impératif de stérilité du produit fini, la contamination microbiologique et la contamination croisée représentent les risques les plus conséquents. Toute présence de contaminants, même minime, met directement en péril la santé du patient, et impacte la qualité du produit fini.

La gestion des risques dans un laboratoire de production de MRP est encadrée par les BPF qui assurent la maîtrise des risques via des procédures validées, un environnement contrôlé et une traçabilité rigoureuse et par les lignes directrices ICH Q9 structurant cette gestion par des approches de domination des risques par les mesures correctives et préventives correspondantes (10,11).

Suite aux rencontres multidisciplinaires, un consensus s'est engagé quant à la pertinence de la méthode AMDEC pour identifier et classer les défaillances potentielles. Cette approche a permis de mettre en évidence les vulnérabilités du processus de fabrication des MRP et à élaborer un programme de mesures de réduction des risques adapté, réaliste et priorisé.

Notre étude s'est appuyée sur une méthodologie similaire à celle décrite par El Kara.F et al (7).

Comme eux nous avons analysé le processus de fabrication des MRP étape par étape, en identifiant 22 modes de défaillance selon trois niveaux de criticité répartis respectivement comme suit : 5 pour l'étape cyclotron, 4 dans le module de synthèse, 2 dans la hotte de synthèse, 3 pour la filtration stérilisante, et 3 pour le conditionnement tout ceci faisant partie de la contamination microbiologique.

En outre 3 modes de défaillances dans l'étape radiosynthèse et 2 pour le fractionnement pour la contamination croisée.

A chaque mode de défaillance, une ou plusieurs causes ont été associées en utilisant la méthode des 5 M. Chaque cause a fait l'objet d'une évaluation permettant de déterminer son indice de criticité (7).

Ce dernier est défini selon un seuil allant de 6 représentant la limite inférieure jusqu'à 12 comme une limite supérieure, ceci a été notamment constaté après schématisation des résultats sous forme d'histogramme dans la figure 2 ci-dessus pour la contamination microbiologique et croisée.

Analyse des causes de défaillance (IC ≤ 6) :

Après extrapolation des 5M ; l'étude a révélé l'existence de 45 causes racines qui sont partagées en 4 dans l'étape cyclotron, 8 pour le module de synthèse, 3 dans la hotte de synthèse, 14 dans la filtration stérilisante, et 4 causes au niveau du conditionnement pour la contamination microbiologique.

On a aussi identifié : 10 causes dans l'étape radio synthèse, et 2 causes racines dans l'étape du fractionnement pour la contamination croisée, cependant aucun risque significatif de contamination croisée n'a été identifié au niveau du cyclotron, cette conclusion s'explique par le fait que le site est exclusivement dédié à la production du ¹⁸F. Aucun autre radionucléide n'y synthétisé ce qui réduit considérablement la probabilité d'interactions entre les différents isotopes radioactifs.

Par ailleurs, pour certaines causes de défaillances même si le calcul du produit $IC = G \times F \times D$ est ≤ 6 la gravité reste élevée et compromet la santé du patient c'est le cas de la présence de résidus accumulés dans les surfaces internes du cyclotron où la cotation de gravité est maximale de l'ordre de 4 donnant lieu à un produit non conforme ce qui va impacter le diagnostic et/ou traitement administré au patient et pourrait nécessiter des actions correctives : l'utilisation d'un programme bien structuré de nettoyage en alternant entre les solvants de haute qualité pour éviter toutes sortes de résistances bactériennes avec des fréquences de nettoyage rapprochées et la vérification des joints d'étanchéité ; toute fois sa fréquence d'apparition variant de 1 à 2 fois par an et sa détectabilité certaine par les opérateurs peut justifier une maintenance préventive planifiée comme l'analyse périodique des impuretés .

On attribue donc pour l'ensemble de ces IC le risque : mineur qui selon les ICHQ9 se caractérise par son impact limité nécessitant une approche moins formelle ce qui va libérer les ressources pour la gestion des risques élevés (majeur et critique).

Analyse des causes de défaillance entre 6 et 12 :

Cette étude a révélé un total de 29 causes racines, réparties principalement entre la contamination microbienne et la contamination croisée.

A propos de la contamination microbienne, 23 causes ont été recensées : l'étape du cyclotron en regroupe 5, la radio-synthèse en compte 7, dont 5 attribuées au module de synthèse et 2 à la hotte de synthèse. L'étape de fractionnement, quant à elle, présente 11 causes, réparties entre la filtration stérilisante 7 causes et le conditionnement 4 causes.

En ce qui concerne la contamination croisée bien qu'elle soit moins courante, elle reste significative, et se focalise sur deux phases : 3 causes fondamentales pour l'étape de radiosynthèse, les plus courantes comprennent le transfert de résidus entre les produits, généralement attribué à une décontamination inadéquate des équipements. De plus, 3 causes principales sont notées pour la phase de fractionnement.

On attribue donc pour cet IC le risque comme majeur qui selon les ICHQ9 est considéré comme un risque significatif et se caractérise par son impact important pouvant affecter la qualité du produit et la sécurité du patient nécessitant ainsi des mesures de détection renforcée et une gestion plus formelle.

Bien que la criticité reste moyenne, le nombre important de pannes recensées (29 au total) demeure préoccupant et nécessite la mise en œuvre de mesures correctives. Plusieurs mesures peuvent être envisagées, en cohérence avec les référentiels réglementaires : Pour remédier à l'inefficacité du processus de filtration, qui présente un IC de 12, il est essentiel de mettre en œuvre des mesures de précautions, telles que la maintenance préventive, la qualification des équipements et la formation du personnel. Ainsi que des mesures correctives, notamment le remplacement des filtres défectueux.

De même, pour une matière première endommagée suite à des conditions de stockage inappropriées, présentant un IC de 9, il est crucial de renforcer les conditions de stockage en implémentant un contrôle strict de la température, de l'humidité, de la ventilation, et de former le personnel aux bonnes pratiques de manutention, et de mettre en place un suivi rigoureux des lots afin de garantir leur intégrité avant leur utilisation dans le processus de fabrication.

Pour pallier les problèmes de contamination chez le fournisseur on préconise la validation du fournisseur en faisant des audits et un contrat de qualité afin de vérifier la conformité de la cassette selon les exigences réglementaires, et le rejet des lots contaminés à la réception par l'instauration d'un système de contrôle rigoureux.

De la même manière, l'instauration d'un système d'air shower au niveau de la Hot cell et la surveillance environnementale accrue sont recommandés pour réduire le risque de contamination de l'air.

Analyse des causes de défaillance (IC >12) :

Les résultats de cette étude ont permis d'identifier un total de 12 causes racines contribuant aux risques critiques de contamination observés durant le processus de fabrication des MRP.

Dans la contamination microbiologique, l'étape de fractionnement concentre 8 causes, dont 3 liées à la filtration stérilisante et 5 autres au conditionnement.

Concernant la contamination croisée, l'étude a mis en évidence 3 causes réparties pour l'étape de radio synthèse et 1 cause pour l'étape de fractionnement.

Conformément aux directives de l'ICH Q9, les risques qualifiés de critiques se caractérisent par une probabilité et/ou une gravité jugée élevées, avec un impact significatif sur la sécurité du patient. Ces risques sont considérés comme inacceptables et peuvent entraîner l'arrêt de la production et le lancement d'enquêtes d'investigation tant que, des actions de réduction n'ont pas été formellement et rigoureusement mises en œuvre pour les ramener à un niveau maîtrisé et acceptable. Leur gestion est cruciale, car ils peuvent non seulement être à l'origine d'un rappel de lots et une sanction par les autorités mais aussi causer une inefficacité thérapeutique et nuire à la vie du patient et causer des erreurs

gravissimes. Une attention immédiate et ciblée est donc impérative, imposant la mise en œuvre de mesures correctives et préventives robustes pour en réduire la criticité et assurer la conformité.

Des mesures correctives et préventives spécifiquement proposées pour certains modes de défaillances présentant les IC les plus élevés seront détaillées ci-après.

À titre d'exemple, la contamination d'une pince utilisée pour manipuler les flacons de produits radiopharmaceutiques, suite à l'utilisation de matériel en commun, a été identifiée comme la cause d'une contamination croisée avec l'IC le plus élevé 48 comme le montre l'histogramme de la figure 2. Face à ce risque, la solution la plus efficace envisagée consiste à éliminer complètement l'usage partagé du consommable, et renforcer le vide de ligne ainsi que le nettoyage.

Un second mode de défaillance à criticité élevée 24 est le défaut d'étanchéité post-remplissage qu'il soit dû à un bouchon mal scellé ou à un défaut intrinsèque du flacon. Ce problème peut être à l'origine d'une contamination microbiologique, compromettant directement l'intégrité du produit stérile et la sécurité du patient. Pour y remédier, des actions clés incluent la réalisation d'études approfondies pour valider les paramètres critiques et le renforcement de la maintenance préventive des équipements de scellage, et l'établissement de spécifications de qualité très strictes pour les bouchons et les flacons.

Dans ce contexte, il est pertinent d'examiner les atouts et les limites de la méthode AMDEC ; son principal avantage réside dans son approche à la fois qualitative permettant une analyse détaillée du processus avec identification des modes de défaillances, de leurs causes et effets, et quantitative grâce au calcul de criticité basé sur la fréquence, détectabilité et gravité. De plus, sa nature collaborative et pluridisciplinaire favorise la synergie entre les différents experts impliqués, comme elle permet aussi une priorisation claire en calculant l'indice de criticité permettant un meilleur ciblage des risques les plus prioritaires.

En revanche, la méthode présente certaines contraintes, elle est chronophage et nécessite des ressources humaines importantes, sa mise en œuvre exige une expertise méthodologique, et les résultats peuvent être affectés par la subjectivité des évaluations. A cet égard, l'exhaustivité de l'identification des causes et des effets n'est pas toujours garantie, notamment en raison de la complexité des processus ou du manque de données.

Pour pallier à ces limites, il est possible d'enrichir l'AMDEC par des données historiques, des outils numériques de standardisation, ou de la combiner avec d'autres méthodes comme l'arbre de défaillance pour une analyse plus systématique, réaliser des formations approfondies et régulières des équipes et l'adoption d'approches complémentaires permettant ainsi d'optimiser son efficacité dans le cadre d'une gestion robuste et fiable des risques.

➤ **Limites de notre étude :**

Dans le cadre de notre analyse AMDEC, nous n'avons pas pu finaliser la dernière étape critique : la mise en place des actions correctives et la réévaluation des indices de criticité.

Cette limite réduit l'efficacité de la démarche, car sans mesures correctives, les risques identifiés restent théoriques et non maîtrisés.

De plus, l'absence de réévaluation des IC après correction empêche de vérifier si les solutions proposées ont réellement réduit le niveau de risque.

En conséquence, l'analyse reste incomplète et ne permet pas une optimisation fiable des processus. Pour une approche robuste, il serait essentiel de planifier une revue post-actions afin de valider leur impact et clôturer correctement la démarche AMDEC.

Conclusion :

L'assurance qualité est une démarche holistique et proactive d'une importance capitale dans l'industrie pharmaceutique, et ce, à toutes les étapes du cycle de vie d'un médicament qui vise à garantir sa sécurité, son efficacité et sa qualité (22).

Pour les MRP injectables stériles, cette exigence est encore plus forte. Ces produits sont radioactifs, administrés directement dans le corps et doivent être absolument exempts de microbes. Cela implique des règles très strictes, et s'appuie fondamentalement sur une gestion des risques robuste, inspirée notamment par l'ICH Q9.

L'analyse des risques menée dans le laboratoire de production SPA OCTREOPHARM HEALTHCARE INDUSTRY des MRP, à l'aide de l'AMDEC et de la méthode des 5M a permis d'identifier et de hiérarchiser les risques potentiels.

Les contaminations microbiologiques, particulièrement lors du fractionnement et de la radio synthèse, représentent le risque prédominant tandis que les contaminations croisées demeurent préoccupantes. Bien que la plupart des défaillances aient été classées comme mineurs, leur récurrence nécessite la mise en œuvre de protocoles de surveillance renforcés.

Cette étude confirme l'efficacité de l'AMDEC comme outil d'aide à la décision pour la gestion des risques spécifiques à la fabrication des MRP.

Il serait pertinent d'étendre cette méthodologie à l'évaluation d'autres catégories de risques ou d'approfondir son application tout au long du cycle de vie du produit, de la conception à la distribution.

Références bibliographiques

1. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 46,16 Dhou El Kaâda 1439 29 juillet 2018 / Acte juridique disponible sur : <https://www.joradp.dz/FTP/jo-francais/2018/F2018046.pdf>
2. TREHEL C. GESTION DU RISQUE DE CONTAMINATION CROISEE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE. [Bordeaux] : Université de Bordeaux ; 2015. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01168701>
3. GESTION DU RISQUE QUALITÉ (ICH Q9). Disponible sur : https://www.afmps.be/sites/default/files/content/part_iii-ich_q9_fr_def.pdf
4. ISO. [Cité 22 juin 2025]. ISO 14971 :2019. Disponible sur : <https://www.iso.org/fr/standard/72704.html>
5. Roix A. Mise en place d'une démarche de gestion des risques qualité sur un site pharmaceutique exploitant. [ROUEN] : UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE ; 2020. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03207990/file/ROIX_Adeline.pdf
6. BENNAÏN, BOUKHALFA M. Méthodes d'analyse de risque en industrie pharmaceutique : Cas des méthodes appliquées en contrôle qualité. Application à la validation de nettoyage d'un équipement. [Tizi Ouzou] : UMMTO ; 2017. Disponible sur : <https://www.umtmo.dz/dspace/bitstream/handle/umtmo/9633/Untitled.pdf>
7. Kara FE. Analyse des risques, par la méthode AMDEC, du circuit de contrôle des médicaments dangereux. 9 avril. 2024 ;9. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40191400/>
8. Hurter F. analyse des risques liés au circuit de gestion et de dispensation des produits en expérimentation clinique par « AMDEC ». 20 avril 2016 ;10. Disponible sur : <https://www.researchgate.net/publication/282110011>
9. Cartographie de la gestion des risques de la stérilisation des dispositifs médicaux à l'exclusion du lavage. Cas de la stérilisation centrale de l'hôpital Ibn Sina Rabat - Science Direct. [Cité 16 juin 2025]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221110421930030X>
10. QUALITY RISK MANAGEMENT Q9(R1) 2023. Disponible sur : https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2022_1219.pdf
11. Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations. sept 2006;32. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/71023/download>
12. LES RADIOPHARMACEUTIQUES ET LA RADIOPHARMACIE : ASPECTS REGLEMENTAIRES ET TECHNIQUES. Disponible sur : <https://inis.iaea.org/records/23ta5-v9y23/files/50083187.pdf?download=1>
13. Proof point. 2022 [cité 31 janv. 2025]. Qu'est-ce que le risque de non-conformité ? | Proof point FR. Disponible sur : <https://www.proofpoint.com/fr/threat-reference/compliance-risk>
14. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2024 [cité 30 avr. 2025]. EU GMP Annexe 1 / Stratégie de Contrôle de la Contamination. Disponible sur : <https://www.a3p.org/eu-gmp-annexe-1-strategie-controle-contamination/>

15. Roix A. Mise en place d'une démarche de gestion des risques qualité sur un site pharmaceutique exploitant. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03207990/file/ROIX_Adeline.pdf
16. Riffart A. Le management de la qualité dans l'industrie pharmaceutique, cas appliqué à l'annexe 16 des BPF. Université de Lille ; 2018 [cité 3 mars 2025]. Disponible sur : <https://pepite.univ-lille.fr/ori-oai-search/notice/view/univ-lille-10597>
17. Desinde M. Contribution à la mise au point d'une approche intégrée analyse diagnostique/analyse de risques [PhD Thésis]. Université Joseph-Fourier-Grenoble I ; 2006 [cité 6 déc. 2024]. Disponible sur : <https://theses.hal.science/tel-00125488/>
18. Marques E. MISE EN PLACE ET ÉVOLUTION DE LA CARTOGRAPHIE DES RISQUES EN RADIOPHARMACIE/MÉDECINE NUCLÉAIRE DEPUIS 2009. Disponible sur : https://www.snphpu.com/files/2021_POSTER00000221.pdf
19. Brault JP. Analyse des risques : vers une méthodologie adaptée au système de la santé [PhD Thesis]. École Polytechnique de Montréal ; 2013 [cité 6 déc. 2024]. Disponible sur : https://publications.polymtl.ca/1225/1/2013_JeanPhilippeBrault.pdf
20. Donier L, Sansberro D, Barthod V, Clerget D, Tissot E. Analyse de risques par la méthode AMDEC de la préparation des doses à administrer par un automate de formes orales sèches. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. Disponiblesur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211104217301078>
21. Radiopharmaceutical Production Cyclotron radionuclide production [cité 25 juin 2025].Disponiblesur : <https://nucleus.iaea.org/sites/accelerators/SiteAssets/Pages/Cyclotron/Startup2.pdf>
22. 2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf. [Cité 31 janv. 2025]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf?>
23. AMDEC Guide pratique.pdf. Disponible sur : https://www.academia.edu/63932610/AMDEC_Guide_pratique