



HAL
open science

D'un système de management de la qualité selon ICH Q10, comment établir ses audits fournisseurs en prenant en compte la gestion des risques

Flavie-Bérénice Fatin

► To cite this version:

Flavie-Bérénice Fatin. D'un système de management de la qualité selon ICH Q10, comment établir ses audits fournisseurs en prenant en compte la gestion des risques. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01566432

HAL Id: dumas-01566432

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01566432>

Submitted on 21 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

D'un système de management de la qualité selon ICH Q10, comment établir ses audits fournisseurs en prenant en compte la gestion des risques

Flavie-Bérénice Fatin

► **To cite this version:**

Flavie-Bérénice Fatin. D'un système de management de la qualité selon ICH Q10, comment établir ses audits fournisseurs en prenant en compte la gestion des risques. Sciences pharmaceutiques. 2017. <dumas-01566432>

HAL Id: dumas-01566432

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01566432>

Submitted on 21 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R des SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2017

Thèse n° 62

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2017

Par

Flavie-Bérénice FATIN

Née le 19 décembre 1991

**D'UN SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA
QUALITE SELON ICH Q10, COMMENT
ETABLIR SES AUDITS FOURNISSEURS
EN PRENANT EN COMPTE LA GESTION
DES RISQUES**

Directeur de thèse :

Madame Catherine HEUREUDE

Membres du Jury :

Madame Céline OHAYON

Présidente

Madame Pascale GUEROULT

Jury

Madame Catherine HEUREUDE

Jury

Monsieur Michel SIMOUNET

Jury

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier mon jury,

Madame **Catherine HEUREUDE**, Docteur et Enseignante en Qualitologie à l'Université de Bordeaux, qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être ma directrice de thèse et de me faire confiance sur le sujet qu'elle m'a confié.

Madame **Céline OHAYON**, Professeur d'Hydrologie et Directeur Qualité du LHE à Bordeaux, qui m'a fait l'honneur de présider mon jury.

Madame **Pascale GUEROULT**, Maître de Conférences à l'Université de Bordeaux, qui me fait l'honneur d'être membre de mon jury.

Je les remercie toutes les trois pour leur enseignement. Je leur dois mon orientation dans l'industrie pharmaceutique et plus spécifiquement la qualité.

Je remercie également **Michel SIMOUNET**, Docteur en Médecine et ami, qui a accepté de compléter mon jury et je suis ravie de pouvoir lui montrer mon travail ainsi que d'avoir son avis.

Je souhaitais profiter du cadre de ce travail pour remercier **mes parents** pour leur soutien dans tout ce que j'entreprends. Leurs encouragements durant mes années d'études ont abouti à mon épanouissement dans le métier de Pharmacien. Mes parents ont été présents à chaque instant, du concours à cette thèse, et maintenant pour mes débuts dans la vie active. Ils ont toujours su trouver les mots dans les moments qui étaient plus difficiles, je leur dois beaucoup et je leur en suis très reconnaissante. Ils pourront partir en vacances l'esprit plus léger dorénavant. Je souhaite leur dédier cette thèse.

Je remercie **Paul FATIN**, mon grand-père avec qui j'ai partagé 5 années dans sa maison, qui a eu le courage de venir me chercher à la « Prépa » le soir même quand il avait un gros rhume et même s'il râlait. On s'est beaucoup disputé mais c'est indéniable on a le même fichu caractère. Et je peux l'admettre aujourd'hui oui je lui piquais du pain.

Je remercie **mon frère et ma belle sœur**, pour leur soutien notamment durant les périodes de révisions de Noël, et pour leur présence à chaque étape importante de ma vie. Un regret c'est qu'ils ne soient pas arrivés plus tôt sur Bordeaux.

Je remercie **Alizée FAUPIN** qui a fait de ces années de pharmacie des années inoubliables. La rencontre au concours restera dans ma mémoire ainsi que toutes nos péripéties durant ces 6 années.

Je remercie **Mehdi** qui me motivait à sa façon pour les révisions, mais toujours présent à mes côtés pendant de longues heures.

Je remercie **Geoffrey FORGES** de m'avoir supporté sur la fin de cette thèse, il aura commencé par le plus difficile. Je suis ravie de l'avoir à mes côtés.

Table des Matières

Remerciements	2
Glossaire	7
Introduction.....	8
1. ICH Q10 dans l'environnement réglementaire	9
1. L'Assurance Qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	9
1.1. Le concept d'Assurance Qualité	9
1.2. Médicaments falsifiés.....	9
1.3. Etablissement pharmaceutique et autorisation d'ouverture.....	11
1.4. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).....	12
2. Du système de management de la qualité à l'ICH Q10.....	13
2.1. ISO 9000:2005 - l'ISO 9001:2000/2008/2015 et ISO 9004:2000.....	13
2.2. Harmonisation et adaptation des principes de management entre les normes ISO 9000 : 2015, ISO 9001 :2015 et l'ICH Q10.	17
3. L'ICH Q10.....	19
3.1. Historique de l'ICH.....	19
3.2. Le modèle ICH Q10.....	20
3.2.1. ICH Q10 permet de répondre spécifiquement aux besoins de l'industrie pharmaceutique	22
3.2.2. La maîtrise des changements	22
3.2.3. Les relations mutuellement bénéficiaires avec les fournisseurs.....	24
4. Impact de l'ICH Q10(34) sur les BPF(29)	24
4.1. Rôle des BPF	24
4.2. BPF/GMP	24
4.3. Constitution des BPF	25
4.4. Impact de l'ICH Q10 sur le chapitre 1 des BPF	26
4.4.1. Historique des BPF.....	26
4.4.2. De la gestion de la Qualité au Système Qualité Pharmaceutique.....	27
4.5. Impact de l'ICH Q10 sur les fournisseurs.....	30
4.5.1. Impact de l'ICH Q10 sur les notions du chapitre 1 en rapport avec les fournisseurs	30
4.5.2. Impact de l'ICH Q10 sur le chapitre 7 des BPF « Activités Externalisées ».	30
4.5.3. L'intégration des fournisseurs au Système Qualité Pharmaceutique ICH Q10.....	32

2.	Le suivi des fournisseurs de matières premières à usage pharmaceutique et d'articles de conditionnement primaire.	33
1.	Qu'est-ce qu'un fournisseur	33
2.	Agrément des fournisseurs	33
3.	Audits fournisseurs une obligation réglementaire.....	36
4.	Audit fournisseur : Pourquoi faire ?	37
5.	Particularités des substances actives	39
6.	Particularités des excipients.....	40
7.	Particularités des articles de conditionnement	41
8.	Spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement	42
3.	ICH Q9 : Le management du risque.....	44
1.	Qu'est-ce que le risque ?.....	44
2.	Qu'est-ce que la gestion du risque ?	44
2.1.	La Norme internationale CEI/ISO 31010 :2009	44
2.2.	Le management du risque, Norme internationale ISO 31000 :2009	45
3.	L'ICH Q9 : Gestion du risque Qualité.....	47
3.1.	Historique et composition de L'ICH Q9	47
3.2.	Domaine d'application de l'ICH Q9	47
3.3.	Gestion du risque comparaison entre ICH Q9 et ISO 31000 :2009	48
4.	Impact de l'ICH Q9 sur les BPF	50
4.1.	Intégration de l'ICH Q9 dans les BPF	50
4.2.	Impact de l'ICH Q9 sur le chapitre 1 des BPF	51
4.3.	Impact de l'ICH Q9 sur le chapitre 7 des BPF	51
5.	Les outils de gestions des risques.....	51
5.1.	Les Méthodes de base de simplification de la gestion du risque.....	54
5.1.1.	Le QQQCCP outil de définition d'une problématique	54
5.1.2.	Les outils de collecte de données.....	55
5.1.3.	Les outils d'analyse.....	58
5.2.	Les outils de management du risque	59
5.2.1.	Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE).....	59
5.2.2.	Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)	59
5.2.3.	Analyse préliminaire des risques (PHA).....	62
5.2.4.	Arbres des défaillances (FTA= Fault Tree Analysis)	63
5.2.5.	Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)	66

5.2.6.	Analyse de risques et d'opérabilité (HAZOP)	67
5.2.7.	Classement et filtration des risques-« Risk Ranking and filtering »	69
4.	De l'audit des systèmes de management à l'outil du Système Qualité Pharmaceutique	75
1.	L'audit à travers la Norme ISO 19011.....	75
1.1.	L'ISO 19011 :2002.....	75
1.2.	L'ISO 19011 :2011.....	76
1.2.1.	L'ISO 19011 :2011 intègre de nouveaux concepts	76
1.2.2.	Constitution de l'ISO 19011 :2011.....	76
1.2.3.	Domaine d'application de l'ISO 19011 :2011	77
2.	L'audit outil du Système Qualité Pharmaceutique.....	78
2.1.	Place de l'audit dans l'ICH Q10.....	78
2.2.	Intégration de la gestion des risques aux audits	80
3.	Comment mener un Audit ?.....	81
3.1.	Les différents types d'audit	81
3.2.	Déroulement d'un audit	81
5.	Etablissement d'une nouvelle méthodologie de grille d'audit pour le suivi des fournisseurs de substances actives en intégrant la gestion des risques.....	84
1.	Comparaison entre Audit et Gestion des risques.....	84
2.	Comment intégrer à ses audits fournisseurs de substances actives, la gestion des risques ? .	85
2.1.	Etape de préparation de l'audit	85
2.1.1.	Définition du problème ou de la question liée au risque	86
2.1.2.	Détermination du référentiel	87
2.1.3.	Détermination du type d'Audit	87
2.1.4.	Collecte de données sur la performance actuelle du processus.....	88
2.2.	Analyse des données et outils permettant la mise en place de CAPA	88
2.2.1.	L'Analyses préliminaire des risques.....	89
2.2.2.	Classement et filtration des risques « Risk Ranking and Filtering »	92
2.2.3.	Analyse des risques et maîtrise des points critiques HACCP.....	94
2.2.4.	Création de la grille d'audit à partir de l'outil classement et filtration des risques..	95
2.2.5.	Méthodologie pour créer une matrice des risques après la réalisation des activités d'audit.	99
2.2.6.	Méthodologie pour créer un schéma multiplicatif de multi-Facteurs après la réalisation des activités d'audit.....	100
	Une fois obtenu le score de chaque question, on additionne ces scores pour chaque thème puis on rapporte le score sur 9 par une règle de trois.	101

Conclusion 103
Bibliographie..... 104

Glossaire

AC : Article de Conditionnement
AMDE : Analyse des modes de défaillance et de leurs effets
AMDEC : Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
BO : Bulletin Officiel
BPD : Bonnes Pratiques de Distribution
CAPA : Actions Correctives et Actions Préventives
CCP : Point de Contrôle Critique
CE : Communauté européenne
CEI : Commission Electrotechnique Internationale
CSP : Code de la Santé Publique
EEE : Espace Economique Européen
EFCI : Equipments For Chemical Industry
EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EWG : Expert Working Group
FDA : US Food and Drug Administration (FDA)
FTA : Fault Tree Analysis ou Arbres des défaillances
GMP : Good Manufacturing Practices
HACCP : Analyse des risques et maîtrise des points critiques
HAZOP : Analyse de risques et d'opérabilité
ICH : l'International Conference on Harmonisation
IFPMA : International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations
IPEC : International Pharmaceutical Excipients Council Europe
IPR : Indice de Priorité des Risques
ISO : Organisation internationale de normalisation
JORF : Journal Officiel de la République Française
JPMA : Japan Pharmaceutical Manufacturers Association
MHLW : Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan
MIAH : Manufacturer and Importer Authorisation Holder
MP : Matière Première
OOS : Out Of Specification
OOT : Out Of Trends
PDCA : Plan (Planifier)- Do (Faire) –Check (Vérifier) – Act (Agir)
PHA : Analyse préliminaire des risques
(PhRMA) : Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PSD : Particle Size Distribution
QP : Qualified Person
QQOQCCP : Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi ?
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SMQ : système de management de la qualité
SQP : Système Qualité Pharmaceutique
TC : Comité Technique
UE : Union Européenne
USA : United States of America
WHO : World Health Organisation

Introduction

La mise en œuvre d'un Système de Management de la Qualité (SMQ) est nécessaire pour diriger avec succès un organisme.

L'orientation client, le leadership, l'implication du personnel, l'approche processus et système, le développement des relations mutuellement bénéfique avec les fournisseurs, l'amélioration continue et l'approche factuelle pour la prise de décision permettent aux organismes d'améliorer leurs performances de façon continue, tout en répondant aux besoins de toutes les parties prenantes (clients, personnel, actionnaires, fournisseurs, partenaires...).

La norme ISO 9001 permet de fournir une méthodologie à la mise en place d'un système de management de la qualité fonctionnel qui s'applique pour tous les secteurs d'activités sans faire de différences. Or l'industrie pharmaceutique, n'est pas une industrie comme les autres, elle doit en effet suivre des exigences réglementaires plus spécifiques notamment la maîtrise des changements.

Il était donc nécessaire de déployer une nouvelle méthodologie pour établir un système de management de la qualité pharmaceutique ICH Q10. Cette ligne directrice vise à encourager l'utilisation des sciences et l'approche basée sur les risques ICH Q9 à chaque étape du cycle de vie du produit c'est-à-dire de la recherche et développement (dépendant d'ICH Q8) jusqu'à l'arrêt de sa commercialisation favorisant ainsi son amélioration continue.

Le développement des relations mutuellement bénéfique avec les fournisseurs est un des éléments repris dans l'ICH Q10, qui permet au donneur d'ordre et au sous-traitant d'apprendre de l'expérience de chacun pour produire un produit de qualité. Un produit doit-être conforme à ses spécifications malgré des étapes de sous-traitance. Il est alors de l'intérêt du fabricant titulaire de l'AMM d'intégrer ses sous-traitants à son système de management de la qualité et donc à son amélioration continue. C'est pourquoi les sous-traitants sont audités régulièrement par leurs clients, ces audits sont obligatoires dans les contrats liant les donneurs d'ordres avec leurs sous-traitants.

La planification de ces audits se fait généralement suivant une analyse de risque. De plus, la gestion des risques a une dimension transversale dans le cycle de vie du produit et donc dans le système qualité pharmaceutique. L'intégration de la gestion des risques à ses audits fournisseurs prend alors tout son sens pour garantir la fabrication d'un produit de qualité afin d'assurer la sécurité du patient.

L'objectif de cette thèse est de trouver une méthodologie permettant d'incorporer à ses audits fournisseurs la gestion des risques. |

1. ICH Q10 dans l'environnement réglementaire

1. L'Assurance Qualité dans l'industrie pharmaceutique

1.1. Le concept d'Assurance Qualité

Dans l'industrie pharmaceutique, l'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).(1)

L'Assurance Qualité est un système d'organisation et de surveillance du processus tout entier, depuis l'acquisition d'une substance pharmaceutique jusqu'à sa transformation en un produit fini mis à la disposition du consommateur.

Son but est d'assurer à l'utilisateur un produit qui satisfait à l'ensemble des spécifications et des normes établies tout au long de sa durée de conservation et de toutes les étapes de l'approvisionnement, et un produit qui est sans danger, efficace et de bonne qualité.

L'assurance de la qualité englobe par conséquent les bonnes pratiques de fabrication, les exigences auxquelles doivent aussi se conformer les pharmaciens (bonnes pratiques pharmaceutiques officinales, les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière) et d'autres principes à respecter comme les bonnes pratiques de laboratoire et les bonnes pratiques cliniques lors de la conception et du développement du produit.

Le but de l'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques est à la fois de garantir directement la qualité des médicaments et de garantir la qualité de toutes les activités et prestations pharmaceutiques professionnelles qui influent sur la qualité des médicaments.(2)

Tout système d'assurance de la qualité comprend des dispositions réglementaires. Il faut que la réglementation des produits pharmaceutiques soit conçue de manière à empêcher l'acquisition, la commercialisation et l'utilisation de médicaments ne répondant pas aux normes, falsifiés ou de contrefaçon.(2)

1.2. Médicaments falsifiés

Ce n'est que depuis 2004 que les laboratoires pharmaceutiques sont tenu de n'utiliser que des substances actives qui ont été fabriquées en accord avec les Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP), par amendement de la ligne directrice européenne 2001/83/EC(3) (instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain). L'amendement de mai 2011(2011/62/EU) de cette même directive destinée à lutter contre les médicaments falsifiés impose la protection du marché européen de substances actives (en particulier) présentant une fausse identité ou une traçabilité falsifiée.(4-6)

Ce texte majeur introduit notamment des mesures de sécurité pour la dispensation de médicaments à l'échelle européenne.

D'une part, **la vente en ligne** de médicaments est soumise à un encadrement qui impose :

- de bénéficier d'une autorisation ou d'une habilitation à délivrer des médicaments au public,
- de notifier aux autorités compétentes de l'Etat membre les informations relatives à la pharmacie en ligne,
- que les médicaments respectent la législation nationale de l'Etat Membre de destination,
- de préciser sur le site Internet les coordonnées de l'autorité compétente,
- d'ajouter un lien hypertexte vers le site de l'Etat Membre,
- d'apposer un logo d'identification européen, permettant aux patients d'authentifier les sites qui proposent légalement des médicaments en ligne.(7)

D'autre part, **un système de traçabilité des médicaments à la boîte** est prévu afin de détecter les médicaments falsifiés. Les États européens sont par ailleurs tenus de fixer et d'appliquer des sanctions efficaces, proportionnées et dissuasives en cas d'infraction aux dispositions issues de la directive.(8)

Dans cette directive(5), un médicament falsifié est un médicament qui comporte une fausse présentation :

- De son identité, de sa dénomination, de sa composition et de son dosage. Cela s'applique à n'importe lequel de ses composants, au principe actif en particulier.
- De sa source (fabricant, pays de fabrication, pays d'origine et titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché AMM)
- De son historique y compris des circuits de distribution utilisés.

Elle exclut de cette définition, les défauts qualité non intentionnels. (6)

Pour le fabricant du médicament cela implique de nouvelles exigences :

- Des déclarations relatives aux substances actives et à leurs fabricants (confirmation écrite dans la demande d'AMM que le fabricant de substance(s) active(s) est BPF - la "déclaration QP") ;
- l'obligation de fabrication des substances actives selon les BPF, que ces substances soient fabriquées dans l'Union ou qu'elles soient importées (les exigences s'appliquent donc aussi aux produits fabriqués hors de l'union).
- D'exécuter des audits - ou par l'intermédiaire d'une entité agissant en son nom - sur la fabrication et la distribution des substances actives, afin d'apporter des preuves à son obligation de ne s'approvisionner qu'en API fabriqués selon les BPF
- l'obligation d'inspections des fabricants de principes actifs par les états membres (déclenchées sur non-conformité ou après analyse des risques);

- De déclarer aux autorités tout médicament falsifié ou soupçonné de l'être;
- l'obligation de déclaration d'activité pour les fabricants, les importateurs, ou distributeurs des substances actives; un inventaire des changements affectant les renseignements généraux est à faire annuellement, mais une déclaration immédiate est requise si la sécurité ou la qualité de l'API sont concernées.(6)

Ces activités dites pharmaceutiques doivent être réalisées dans des établissements pharmaceutiques possédant une autorisation d'ouverture.

Cette directive européenne a été transposée en droit français par différents textes législatifs et réglementaires publiés entre décembre 2012 et février 2014. A noter qu'en 2017, toute l'industrie pharmaceutique d'Europe devra respecter la directive des médicaments falsifiés 2011/62/UE, car c'est un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés.(8)

Par ailleurs, un règlement délégué européen est venu préciser, le 9 février 2016, les modalités de traçabilité des médicaments à la boîte; il sera applicable en France le 9 février 2019.(8)

Pour respecter cette réglementation et faciliter la détection de produits falsifiés au sein de l'Union européenne, Jean-Marc BOBEE Directeur de la stratégie anti-contrefaçon industrielle chez Sanofi et membre du groupe de travail European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) sur la codification et l'identification des médicaments en Europe explique que *« les entreprises de l'industrie pharmaceutique de tous les Etats européens devront mettre en place un système de sérialisation avec contrôle au point de dispensation »*. Ce système doit être associé à des dispositifs permettant l'inviolabilité des emballages de tous les médicaments délivrés sur ordonnance, afin de vérifier l'authenticité et l'identification des boîtes individuelles de médicaments et de vérifier si l'emballage extérieur a fait l'objet d'une effraction(5,9). Les laboratoires pharmaceutiques ont jusqu'au 9 février 2019 pour installer la sérialisation sur leurs lignes de conditionnement pour les médicaments à destination de l'Europe.

1.3. Etablissement pharmaceutique et autorisation d'ouverture

Les activités mentionnées dans l'article L.5124-1 du Code de la Santé Publique (CSP) doivent être réalisées dans un établissement pharmaceutique ayant eu une autorisation d'ouverture article L.5124-3 du CSP et suivre les BPF comme indiqué dans l'article L.5121-5 du CSP :

- D'après l'article L.5124-1 *« La fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments [...] ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques »*. De même pour les substances actives d'après l'article L.5138-1 *« Les activités de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives, y compris en vue de l'exportation, ne peuvent être exercées que dans des établissements autorisés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. »*(10)

- D'après l'article L.5124-3 « *L'ouverture d'un établissement pharmaceutique, quelle que soit son activité, est subordonnée à une autorisation délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.* »(11)
- D'après l'article L.5121-5 « *La préparation, l'importation, l'exportation, la distribution en gros et l'activité de courtage de médicaments ainsi que la pharmacovigilance, doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).* »(12), (13)

L'article L.5111-2 du CSP indique qu'une spécialité pharmaceutique est un médicament préparé à l'avance (par opposition aux préparations magistrales, officinales et hospitalières) c'est-à-dire dans un établissement pharmaceutique selon des bonnes pratiques de fabrication.

Mais l'article L.5121-8 indique que « *toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement...* » doit disposer d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) avant de pouvoir être commercialisées.(14,15)

1.4. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Tout médicament doit faire l'objet avant sa mise sur le marché d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) préalable. Cette exigence résulte de l'article 6 de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que transposé à l'article L.5121-8 du CSP.

L'AMM est un document constitué d'une décision d'octroi d'AMM et des annexes suivantes :

- l'annexe I : le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ;
- l'annexe II ;
- l'annexe III a : l'étiquetage ;
- l'annexe III b : la notice ou information du patient.

En pratique, l'AMM peut être délivrée selon 4 procédures différentes (centralisée, de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou nationale), sachant que, dès lors qu'ils sont harmonisés au niveau européen, les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité qui doivent être pris en compte par les autorités compétentes pour octroyer l'AMM sont identiques, quelle que soit la procédure suivie.

L'AMM est octroyée pour une durée initiale de 5 ans.(16)

De plus, avant chaque libération de lots, le médicament est contrôlé pour vérifier sa conformité aux spécifications du dossier d'AMM. Et lors des inspections réglementaire, les autorités s'y réfèrent.

Pour obtenir l'AMM, il est nécessaire de fournir une déclaration QP (déclaration de Personne Qualifiée) qui confirme que les substances actives sont fabriquées conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les médicaments humain et vétérinaire. De plus la déclaration QP est une exigence fondamentale pour les substances actives utilisées comme « starting material » ou matière de départ. Une déclaration QP est requise pour chaque détenteur de l'Autorisation de

fabrication et d'importation (MIAH) enregistré à l'Espace Economique Européen (EEE), qui utilise une substance active comme matière de départ et/ou est responsable de la certification QP d'un médicament humain ou vétérinaire.

Lorsqu'il ya plus d'un MIAH impliqué, plutôt que de fournir de multiples déclarations, il est possible d'en fournir qu'une seule, le signataire confirmant alors que la déclaration est faite pour le compte de toutes les QP concernées.

Pour les médicaments humains et vétérinaires, la déclaration QP doit être fondée sur l'audit du site de fabrication de la substance active. Ces audits doivent être effectués par le MIAH ou en son nom, par des personnes dûment formées et expérimentées.

L'audit ne peut être remplacé par des certificats GMP délivré par une autorité compétente.(17)

L'assurance de la qualité d'un médicament est donc mis en place dès l'acquisition d'une substance pharmaceutique jusqu'à sa transformation en un produit fini mis à la disposition du consommateur.

Pour assurer la qualité d'un produit et son amélioration continue nous allons voir qu'il est nécessaire de mettre en place un système de management de la qualité. Le médicament étant un produit à part, nous verrons qu'un système de management de la qualité spécifique est nécessaire.

2. Du système de management de la qualité à l'ICH Q10

2.1. ISO 9000:2005 - l'ISO 9001:2000/2008/2015 et ISO 9004:2000

L'Organisation internationale de normalisation (ISO) est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante, dont les 163 membres sont les organismes nationaux de normalisation. Par ses membres, l'Organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des Normes internationales d'application volontaires, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux.(18)

Les normes ISO sont élaborées par des groupes d'experts au sein de comités techniques (TC). Ces TC rassemblent des représentants de l'industrie, des ONG, des gouvernements et d'autres parties prenantes qui sont proposés par les membres de l'ISO. Chaque TC se consacre à une question spécifique. L'ISO compte plus de 250 comités techniques.

Les TC sont classés par ordre numérique, en suivant l'ordre dans lequel ils ont été créés.(19)

Le comité technique ISO/TC 176 « management et assurance de la qualité » est responsable entre autre de la famille de Normes ISO 9000. Son domaine de travaux est la normalisation dans le domaine du management de la qualité, pour les systèmes génériques de management de la qualité (SMQ) et les technologies de soutien mais également pour des secteurs spécifiques. Les délégations nationales de 81 pays participent à ses travaux, et 21 pays ont un statut d'observateurs. Ce comité technique a publié 23 normes depuis sa création en 1979.(20,21)

La famille de Normes ISO 9000 qui a servi de base à la rédaction de l'ICH Q10 est représentée par 3 normes :

- ISO 9000:2005 : SMQ - Principes essentiels et vocabulaire ;
- ISO 9001:2008 : SMQ - Exigences ;
- ISO 9004:2000 : SMQ - Lignes directrices pour l'amélioration des performances.

La Norme internationale ISO 9000:2005 décrit les principes essentiels des systèmes de management de la qualité et en définit les termes associés.

Cette Norme internationale est applicable :

- aux organismes cherchant à progresser par la mise en œuvre d'un système de management de la qualité;
- aux organismes qui cherchent à s'assurer que leurs fournisseurs satisferont leurs exigences relatives aux produits;
- aux utilisateurs des produits;
- aux personnes concernées par une compréhension mutuelle de la terminologie utilisée dans le domaine du management de la qualité (par exemple fournisseurs, clients, autorités réglementaires);
- aux personnes internes ou externes à l'organisme, qui évaluent ou audient le système de management de la qualité en termes de conformité aux exigences de l'ISO 9001 (par exemple auditeurs, autorités réglementaires, organismes de certification/enregistrement);
- aux personnes internes ou externes à l'organisme qui donnent des conseils ou fournissent une formation sur le système de management de la qualité qui lui convient;
- aux personnes qui élaborent des normes apparentées.(22)

L'industrie pharmaceutique s'inscrit dans ces organismes et doit donc se conformer aux exigences de l'ISO 9001 :2008.

Huit principes du management de la qualité tels qu'ils figurent dans l'ISO 9001:2008 et l'ISO 9004:2000 ont permis d'être le socle de l'ICH Q10 :

- **L'orientation client** : C'est être à l'écoute du client pour cerner et comprendre ses besoins et ses attentes. L'orientation client permet de s'assurer que les objectifs de l'organisme sont en phase avec les besoins et les attentes du client. Elle passe donc par la mesure de la satisfaction du client et agit sur les résultats obtenus.(23)
- **Le leadership** :Correspond à la responsabilité et à l'engagement de la direction. Le leadership passe par la définition d'une politique qualité et des objectifs qualité. C'est prendre en compte les besoins de toutes les parties intéressées notamment les clients, les employés, les fournisseurs, les financiers, les collectivités locales et la société dans son ensemble. Le but étant d'établir la confiance et d'éliminer les craintes. Le leadership comprend la gestion des ressources qui comptent les ressources humaines, les infrastructures et l'environnement de travail. Les revues de direction sont un outils du leadership.(23)
- **L'implication du personnel** : C'est déterminer des responsabilités, en effet le personnel accepte d'être responsabilisé et d'assumer sa part de responsabilité à résoudre les problèmes.
Le personnel comprend l'importance de sa contribution et de son rôle dans l'organisme. Il recherche l'amélioration continue en identifiant ce qui freine ses performances, et en

recherchant activement des occasions d'accroître sa compétence, ses connaissances et son expérience.(23)

- **L'approche processus** : Cette approche permet d'identifier les processus nécessaires au système de management de la qualité et de déterminer la séquence et l'interaction de ces processus. (24)

Cette approche passe par la définition systématique des activités nécessaires pour obtenir un résultat désiré. L'objectif est la réalisation du produit qui reprend les étapes suivantes : la planification, les exigences et les processus des clients, la conception et le développement, les achats et la réalisation.

Pour chaque activité clé :

- ✓ établissement de responsabilités claires,
- ✓ analyse et mesure de leur potentiel,
- ✓ identification des interfaces
- ✓ focalisation sur les facteurs – notamment les ressources, les méthodes et les matériels – qui les améliorent
- ✓ Evaluation des risques, des conséquences et des impacts sur les clients, les fournisseurs et d'autres parties intéressées.

L'approche processus souligne l'importance de comprendre et de satisfaire les exigences; de considérer les processus en termes de valeur ajoutée; de mesurer la performance et l'efficacité des processus; d'améliorer en permanence des processus sur la base de mesures objectives.(23)

Tous les processus doivent être managés à l'aide du concept "PDCA" Plan (Planifier)- Do (Faire) –Check (Vérifier) – Act (Agir) également appelée roue de DEMING, popularisée par le statisticien William Edwards Deming dans les années 50.

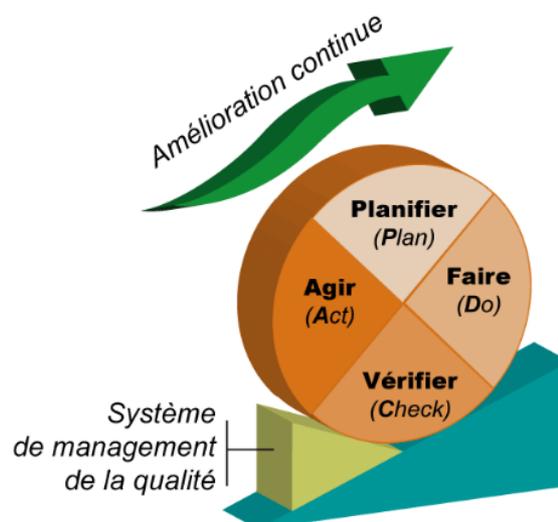


Figure 1 : Le cycle « Plan (Planifier)- Do (Faire) –Check (Vérifier) – Act (Agir)» ou roue de DEMING(25)

Le principe est de répéter les 4 phases : Plan, Do, Check, Act tant que le niveau attendu n'est pas atteint.

- ✓ **Plan** : Planifier et préparer le travail à effectuer. Etablir les objectifs, définir les tâches à exécuter.
- ✓ **Do** : Faire, réaliser. Exécuter les tâches prévues. Il peut être intéressant de limiter l'ampleur et la portée des tâches à exécuter afin de disposer d'un meilleur contrôle (processus répétitif).
- ✓ **Check** : Vérifier les résultats. Mesurer et comparer avec les prévisions.
- ✓ **Act** : Agir, corriger, prendre les décisions qui s'imposent. Identifier les causes des dérives entre le réalisé et l'attendu. Identifier les nouveaux points d'intervention, redéfinir les processus si nécessaire. (26)

Grâce à la mise en pratique du concept PDCA à tous les niveaux de l'organisme, la capacité des processus peut être maintenue et constamment améliorée.

- **La gestion par approche système** : C'est la structuration du système pour atteindre les objectifs de l'organisme de la façon la plus efficace et efficiente. Pour ce faire il faut comprendre les interdépendances entre les processus du système. Mais également comprendre les possibilités organisationnelles et établir avant d'agir les contraintes liées aux ressources. Ainsi que cibler et définir comment devraient s'opérer les activités. (23) Cette approche disparaît dans l'ISO 9001 :2015 car l'approche systémique est intégrée dans l'approche processus.(27)
- **L'amélioration continue** : C'est l'activité récurrente pour améliorer la capacité à satisfaire aux exigences, d'après la définition de la norme ISO 9000 :2005.

Elle utilise pour se faire la mise en œuvre des processus de mesure, d'analyses et d'amélioration qui comportent les audits internes, les surveillances et mesure des processus et du produit, la maîtrise du produit non conforme ainsi que les actions préventives et correctives, permettant de démontrer la conformité du produit aux exigences. Les résultats obtenus doivent constituer une donnée d'entrée pour les revues de direction qui permettront également d'améliorer le système lui-même.(23)

- **L'approche factuelle pour la prise de décision** : Elle permet de garantir que les données et les informations sont suffisamment exactes et fiables. Ce qui passe par l'analyse des données et des informations à l'aide de méthodes valides. Et par rendre les données accessibles à ceux qui en ont besoin. La prise de décisions et les actions sont alors fondées sur une analyse factuelle, équilibrée par l'expérience et l'intuition.(23)
- **Les relations mutuellement bénéficiaires avec les fournisseurs** : Elles sont établies par la mise en commun des acquis et des ressources entre les partenaires. Pour cela il faut identifier et choisir les fournisseurs clés, et avoir une communication claire et ouverte. De plus il faut intégrer les fournisseurs dans l'amélioration continue en les encourageant et en reconnaissant leurs améliorations et leurs réalisations.(23)

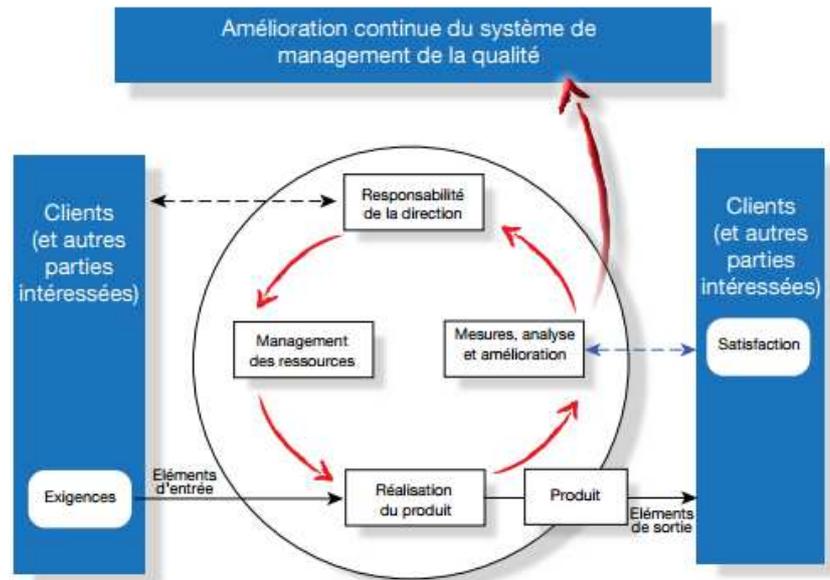


Figure 2 : L'approche processus de la Norme ISO 9000 : 2008.(20)

Le Système de Management de la Qualité (SMQ) a pour but de fournir un produit conforme aux exigences des clients et aux exigences réglementaires applicables. Le SMQ d'un organisme sera décrit dans son Manuel Qualité qui reprend l'approche processus, les responsabilités de la direction, le management des ressources, la réalisation du produit ainsi que les mesures, analyse et amélioration.(23)

Ces normes ont permis de fournir des notions essentielles sur le management de la qualité qui étaient insuffisamment décrit ou absent des Good Manufacturing Practices (GMP) et des BPF. Et qui ont permis d'établir l'ICH Q10 qui viendra compléter par la suite les GMP et les BPF.

2.2. Harmonisation et adaptation des principes de management entre les normes ISO 9000 : 2015, ISO 9001 :2015 et l'ICH Q10.

En 2015, les normes internationales ISO 9000 et 9001 ont fait l'objet d'une harmonisation, qui inclut des concepts propres à l'ICH Q10.

En effet, dans la norme ISO 9000:2015, il est question de performance et non plus de progression et la notion de chaîne d'approvisionnement est introduite dans son domaine d'application.

Domaine d'application de l'ISO 9000 :2015 :

- organismes recherchant des **performances** durables par la mise en œuvre d'un système de management de la qualité;
- clients cherchant à s'assurer de l'aptitude d'un organisme à fournir régulièrement des produits et services conformes à leurs exigences;

- organismes cherchant à s'assurer que leur **chaîne d'approvisionnement** satisfera leurs exigences relatives aux produits et services;
- organismes et parties intéressées cherchant à améliorer la communication par une compréhension mutuelle du vocabulaire utilisé dans le domaine du management de la qualité;
- organismes chargés de l'évaluation de la conformité aux exigences de l'ISO 9001;
- prestataires assurant une formation, une évaluation ou fournissant des conseils dans le domaine du management de la qualité;
- personnes élaborant des normes apparentées.

L'ISO 9001:2015 cinquième édition annule et remplace la quatrième édition ISO 9001:2008 sortie en novembre 2008 seulement 5 mois après ICH Q10. L'ISO 9001:2008 fait l'objet d'une révision technique, par l'adoption d'une structure révisée et l'adaptation des principes de management de la qualité révisés et de nouveaux concepts. Elle annule et remplace également le rectificatif technique ISO 9001:2008/Cor.1:2009.(28)

Le changement majeur est le passage de 8 à 7 principes de management de la qualité qui sont :

- L'orientation client
- La responsabilité de la direction
- L'implication du personnel
- L'approche processus
- L'amélioration
- La prise de décision fondée sur des preuves
- Le management des relations avec les parties intéressées

Cependant l'ISO 9001 :2015 ne répond pas à toutes les exigences pharmaceutiques car cette norme est générique et prévue pour s'appliquer à tout organisme, quels que soient son type, sa taille et le produit fourni.

Or l'industrie pharmaceutique doit prendre en compte le produit, en effet les exigences varient en fonction du médicament (stérile ou non, voie d'administration, utilisation...). Et la compréhension du produit est primordiale pour gérer les risques.

De plus « ***la taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors du développement d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou lorsque l'existant est modifié.*** » comme indiqué dans l'ICH Q10 et intégré dans la chapitre 1 des BPF.(1,29)

3. L'ICH Q10

3.1. Historique de l'ICH

Les années 1960 et 1970 ont vu une augmentation rapide des lois, des règlements et des lignes directrices pour les rapports et l'évaluation des données sur la sécurité, la qualité et l'efficacité des nouveaux médicaments freinant ainsi l'innovation et la sortie de nouveaux produits au niveau mondial.(30)

L'harmonisation des exigences réglementaires a été lancée par la Communauté européenne (CE), dans les années 1980, en vue d'établir le développement d'un marché unique pour les produits pharmaceutiques au sein de l'Europe.(30)

C'est en avril 1990 que cette approche prend corps et voit apparaître l'International Conference on Harmonisation (ICH) lors d'une réunion organisée par l'European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) à Bruxelles. Les représentants des organismes de réglementation et les associations de l'industrie pharmaceutique de l'Europe, du Japon et des États-Unis se sont réunis. Ils constituent alors les membres fondateurs. Ils ont décidé que les thèmes choisis pour l'harmonisation seraient divisés en trois catégories : la sécurité, la qualité et l'efficacité pour tenir compte des critères qui sont la base de l'approbation et de l'autorisation de nouveaux médicaments.(30)

Comme indiqué sur chacune des lignes directrices ICH, elles sont développées par un groupe d'expert appelé Expert Working Group (EWG). Ces lignes directrices sont soumises à délibération par les instances réglementaires. Et à l'étape 4 la ligne directrice est recommandée pour l'adoption dans l'Union Européenne (UE), le Japon et les United States of America (USA).

Lorsque le comité directeur adopte un concept paper, dans lequel les objectifs sont énoncés, comme nouveau sujet d'harmonisation, alors le processus de construction peut commencer.

Comme requis dans le concept paper, un EWG doit être créé afin de développer la ligne directrice harmonisée, il est composé d'au moins un expert désigné pour chacun des six parties ou membres fondateurs et de trois observateurs.(31)

➔ **Les 6 membres fondateurs du EWG sont :**

Les organismes de réglementation

- la Commission Européenne (CE)
- la US Food and Drug Administration (FDA)
- la Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (MHLW) également représenté par la Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

Les associations de l'industrie Pharmaceutique

- l' European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)

- la Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)
- la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)

➔ **Les 2 observateurs permanents du EWG sont:**

- l'International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA)
- la World Health Organisation (WHO)

Un troisième observateur doit être choisi soit dans les autorités législatives ou administratives ; soit dans les initiatives régionales d'harmonisation, soit dans les organisations internationales de l'industrie pharmaceutique ou encore dans les organisations internationales ayant un intérêt dans l'industrie pharmaceutique.(31)

La rédaction des ICH suit toujours 5 étapes qui constituent le processus d'Harmonisation :

Etape 1 : la construction du consensus

Etape 2 : la confirmation du consensus par les six parties

Etape 3 : la consultation et la discussion réglementaire

Etape 4 : l'adoption d'une ligne directrice harmonisée

Etape 5 : la mise en œuvre(31)

L'ICH Q10 a eu son étape 2 validée par le comité directeur et a été accessible pour consultation publique le 9 mai 2007. Cette ligne directrice a été approuvée et recommandée pour l'adoption à l'étape 4 en Europe, au Japon et aux USA le 4 Juin 2008. C'est toujours la version applicable, elle n'a subi aucun changement.(32)

En Juin 2014 le Canada et la Suisse sont devenus membres de l'ICH, par l'intermédiaire des organismes de réglementation Health Canada et Swissmedic.

De plus, depuis le 23 octobre 2015, une plus grande participation des organismes de réglementation à travers le monde est la bienvenue. L'objectif étant de renforcer l'ICH comme plate-forme pour l'harmonisation réglementaire pharmaceutique mondiale, et qui réunirait de manière transparente toutes les autorités de réglementation et les intervenants clés de l'industrie.(31)

3.2. Le modèle ICH Q10

L'ICH Q10 est constituée de cinq chapitres et de deux annexes :

- Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique
- Chapitre 2 : Responsabilité de la direction
- Chapitre 3 : Amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit
- Chapitre 4 : Amélioration continue du système qualité pharmaceutique
- Chapitre 5 : Glossaire

Les objectifs de l'ICH Q10 et donc du SQP sont :

- d'assurer la réalisation du produit
- d'établir et maintenir une phase de maîtrise
- de faciliter l'amélioration continue(33)

Des facilitateurs vont permettre d'aider à la réalisation de ces objectifs, ils sont au nombre de deux :

- la gestion des connaissances qui doit être maîtrisée sur tout le cycle du produit. Ce sont des connaissances scientifiques venant du domaine public ou documentées en interne. Il est nécessaire que le personnel acquiert, analyse, stocke et diffuse les connaissances sur les procédés ou le produit lui-même.
- la gestion des risques qualité qui sera développée dans la suite de la thèse.(33)

Les quatre éléments du SQP permettent une approche de la qualité du produit en fonction de son cycle de vie car appliqués de manière cohérente et proportionnée en fonction de ce dernier. Les quatre éléments du SQP sont :

- un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit ;
- un système d'actions préventives et correctrices ;
- un système de gestion des changements ;
- une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit.(34)

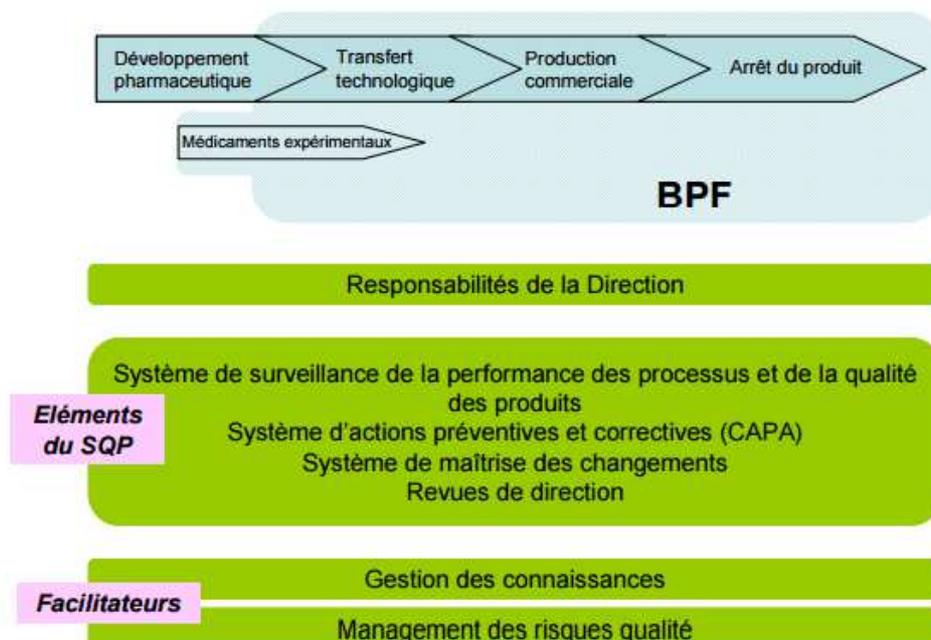


Figure 3 : Les principales caractéristiques du modèle ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique » (SQP).(1,29,34)

L'ICH Q10 permet la mise en place d'un système Qualité Pharmaceutique qui augmente l'assurance d'obtenir un produit de qualité.(33)

3.2.1. ICH Q10 permet de répondre spécifiquement aux besoins de l'industrie pharmaceutique

L'ICH Q10 correspond à une traduction pharmaceutique de l'ISO 9001:2000. En effet l'ICH Q10 a pour objectif comme ISO 9001 de déterminer les exigences relatives au système de management de la qualité lorsqu'un organisme :

- doit démontrer son aptitude à fournir régulièrement un produit conforme aux exigences des clients et aux exigences réglementaires applicables ;
- vise à accroître la satisfaction de ses clients par l'application efficace du système, y compris les processus pour l'amélioration continue du système et l'assurance de la conformité aux exigences des clients et aux exigences réglementaires applicables.(24)

La qualité pour les médicaments correspond au respect des spécifications établit dans le dossier d'enregistrement et au respect de la réglementation. Des textes très stricts, qui fixent de manière contraignante les modalités de fonctionnement de la production et des différents acteurs de l'entreprise ont freiné l'innovation et la sortie de nouveaux produits.

Face à ce constat, les autorités de santé ont entrepris la mise en place d'un nouveau cadre réglementaire en vue de stimuler les évolutions et le progrès. Appuyé sur les Good Manufacturing Practices (GMP) existantes et sur le modèle ISO 9001 :2000/2008 systèmes de management de la qualité, le référentiel ICH Q10 élargit ainsi le cadre des GMP et fournit un modèle harmonisé de système qualité pharmaceutique(SQP) dont la portée est globale à tout le cycle de vie du produit.(35) Les exigences BPF – dont celles applicables aux substances actives –, la directive ICH Q7 ainsi que les normes ISO dédiées au management des systèmes qualité constituent le fondement de l'ICH Q10.(1), (36)

Dans l'industrie pharmaceutique, la qualité porte la responsabilité de garantir la sécurité du patient, mais en introduisant les notions de clients et d'attentes de l'ISO 9001 :2000/2008, l'ICH Q10 permet d'élargir le système au-delà de la sécurité du patient.(35)

3.2.2. La maîtrise des changements

Pour obtenir un produit de qualité, il est essentiel de maîtriser les changements. La maîtrise des changements est spécifique à l'industrie pharmaceutique. C'est une obligation réglementaire qui va être facilitée par la mise en place d'un SQP.

Tout un système de gestion des changements est décrit dans l'ICH Q10. C'est un processus complexe. Les changements peuvent-être initiés pour différentes raisons :

- l'innovation ;
- l'amélioration continue ;
- les résultats obtenus par la surveillance de la performance du procédé et la qualité du produit ;
- les actions correctives et les actions préventives (CAPA).

On entend par gestion des changements, les changements qui risquent d'impacter le produit. Ils doivent être évalués en fonction de l'AMM, prendre en compte l'espace de conception et s'appuyer sur les connaissances du procédé et du produit (ICH Q8). Si jamais les changements sont en dehors de l'espace de conception du produit, la nécessité ou non d'un dépôt de variations d'AMM ou d'une demande d'autorisation de modification technique auprès des autorités compétentes devra être évaluée.

Ces changement ont pour but d'améliorer le produit mais il faut s'assurer de ne pas créer de conséquences inattendues par l'évaluation du changement dès sa mise en œuvre.

En fonction de l'étape du cycle de vie du produit les impacts des changements ne vont pas être les mêmes et les mesures de gestion de ces changements vont devoir être adaptées.(34)

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Les changements sont une partie inhérente au développement des processus. Ils doivent être documentés ; les formalités du processus de maîtrise des changements doivent être consistantes avec le stade de développement pharmaceutique.	Le système de maîtrise des changements doit fournir une gestion et une documentation des ajustements réalisés sur les processus durant les activités de transfert de technologies.	Un système établi de maîtrise des changements doit être mis en place pour la fabrication commerciale. Une supervision par le département qualité doit fournir l'assurance de l'utilisation appropriée des approches scientifiques et basées sur les risques.	Tout changement effectué après l'arrêt de la commercialisation d'un produit doit être fait au travers d'un système approprié de maîtrise des changements.

Tableau 1 : Application du système de gestion des changements tout au long du cycle de vie du produit.(34)

3.2.3. Les relations mutuellement bénéficiaires avec les fournisseurs

Les relations mutuellement bénéficiaires avec les fournisseurs est un des 8 principes du management de la qualité tel qu'il figure dans l'ISO 9001 :2008 et qui a été intégré dans l'ICH Q10.

Un organisme et ses fournisseurs sont interdépendants et des relations mutuellement bénéfiques augmentent les capacités des deux organismes à créer de la valeur.

Les avantages clés sont:

- aptitude accrue à créer de la valeur pour les deux parties ;
- souplesse et rapidité des réactions face à l'évolution du marché ou des besoins et des attentes du client ;
- optimisation des coûts et des ressources.

Les aspects découlant de l'application de ce principe sont :

- établir des relations qui équilibrent les gains à court terme et des considérations à long terme ;
- mise en commun des acquis et des ressources avec les partenaires ;
- identifier et choisir les fournisseurs clés ;
- communication claire et ouverte ;
- partage d'information et des plans futurs ;
- établir des activités communes de développement et d'amélioration ;
- inspirer, encourager et reconnaître les améliorations et les réalisations des fournisseurs.(23)

4. Impact de l'ICH Q10(34) sur les BPF(29)

« La majeure partie du contenu de l'ICH Q10 applicable aux fabricants se retrouve également au sein des exigences des BPF ».(1,29)

4.1. Rôle des BPF

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), traduction de Good Manufacturing Practices (GMP), désignent un gage de qualité appliqué à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire (pour les BPF européennes). Elles garantissent une fabrication et un contrôle cohérent des produits et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché. Ce texte sert de référentiel qualité.

4.2. BPF/GMP

La directive 2001/82/CE et la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituent un code communautaire relatif aux médicaments à usage vétérinaire et un

code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Les Good Manufacturing Practices (GMP) publiées par la Commission Européenne ont été rédigées en conformité à ces deux directives.

Les lignes directrices et les principes de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain établies par la directive 2003/94/CE forment une partie des GMP et correspond au texte des BPF française.

Pour s'appliquer en France, les directives européennes doivent être préalablement transposées en droit français. Toutes les directives relatives aux médicaments doivent être transposées dans le Code de la Santé Publique.

Les articles L.5121-5 et L.5138-3 du CSP précisent que la fabrication des médicaments et des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments doit être réalisée en conformité avec les BPF définis par décision de l'ANSM.(1)

Le guide des BPF élaboré par l'ANSM suit le modèle européen, mais ne concerne que les BPF relatives aux médicaments à usage humain. Ce texte est opposable aux industries par les autorités de santé françaises lors d'inspection et il sert de référence lors de l'évaluation des demandes d'autorisation de fabrication.

Le CSP précise que les activités des établissements pharmaceutiques décrits dans les articles L.5121-5, L.5124-1 et L.5138-1 doivent suivre les BPF.(12)

Le guide des BPF est remis à jour régulièrement du fait de l'évolution des pratiques, des processus industriels, de l'intégration de nouvelles technologies et de l'amélioration continue. Lorsque la commission européenne publie le nouveau texte dans les GMP européennes, un groupe de travail d'inspecteurs de l'ANSM va le traduire, puis des opérateurs vont pouvoir le consulter sur le site de l'ANSM, par la suite le texte sera consolidé par l'ANSM à l'aide de commentaires, le directeur général de l'ANSM donnera alors une décision après avis de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), pour finir le texte sera publié au Journal Officiel de la République Française(JORF) et il y aura parution au Bulletin Officiel (BO) du Ministère des Affaires sociales et de la Santé.(37)

Lorsque qu'un texte est publié au JORF son contenu devient obligatoire. Le guide en vigueur est le N°2015/12 bis Fascicule spécial publié au Bulletin Officiel du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé en février 2016, définit par décision de l'ANSM le 29 Décembre 2015.

4.3. Constitution des BPF

Ce guide a été élaboré suivant le modèle européen du guide des BPF de médicaments à usage humain et vétérinaire tel qu'édicté par la Commission Européenne afin d'en respecter la numérotation des chapitres et des annexes. Le guide des BPF établi par l'ANSM ne prenant pas en compte les BPF relatives au Médicaments à usage vétérinaires, les annexes 4 et 5 des BPF européennes ne sont pas reprises.(1)

Les BPF(1,29,38)(1,29) sont constituées de trois parties à compter du guide des BPF N°2014/1 bis :

- **PARTIE I** : BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN
- **PARTIE II** : BONNES PRATIQUES DE FABRICATION POUR LES SUBSTANCES ACTIVES UTILISEES COMME MATIERES PREMIERES DANS LES MEDICAMENTS
- **PARTIE III** : DOCUMENTS RELATIFS AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

La partie I relative aux Bonnes pratiques de Fabrication des Médicaments à usage Humain est constituée de 9 Chapitres et d'un Glossaire. A noter que les Annexes et les lignes directrices particulières ne sont plus contenues dans la partie 1 du nouveau guide des BPF N°2015/12 bis.

Les 9 chapitres sont :

- Système Qualité Pharmaceutique
- Personnel
- Locaux et Matériel
- Documentation
- Production
- Contrôle de la Qualité
- Activités Externalisées
- Réclamations et Rappels de Médicaments
- Auto-Inspection

4.4. Impact de l'ICH Q10 sur le chapitre 1 des BPF

4.4.1. Historique des BPF

Dans le guide des BPF N°2011/8 bis Fascicule spécial de l'ANSM publié au JORF le 6 mars 2011, apparaît une partie I « Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments à usage Humain » et une partie II « Bonnes Pratiques de Fabrication pour les Substances Actives utilisées comme Matières Premières dans les Médicaments » issue du guide ICH Q7a.(36)

La partie I est alors composée de 9 chapitres, dont le chapitre 1 correspondant à la « Gestion de la Qualité » constitué des parties suivante :

- principe ;
- assurance de la qualité ;
- bonnes pratiques de Fabrication des Médicaments (BPF) ;
- contrôle de la qualité ;
- revue qualité des produits ;
- gestion du risque qualité.

C'est dans le guide des BPF N°2014/1 bis Fascicule spécial de l'ANSM publié au JORF le 7 Janvier 2014, que l'ICH Q10 vient compléter les BPF. En effet, L'ICH Q10 version définitive (étape 4) a été intégré dans sa globalité dans la nouvelle partie III « Documents Relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication » à la suite de l'ICH Q9.

De plus, une mise à jour du chapitre 1 a été nécessaire suite à la mise en œuvre européenne de l'ICH Q10. En effet, « *Au moment de la mise en œuvre européenne de l'ICH Q10, il a également été reconnu nécessaire une mise à jour des chapitre 1, 2 et 7 du guide des BPF, afin de les harmoniser d'un point de vue terminologique et conceptuel.* »(1,29)

4.4.2. De la gestion de la Qualité au Système Qualité Pharmaceutique

On observe dans le guide des BPF N° 2014/1 bis, l'apparition de l'intitulé « Système Qualité Pharmaceutique » en lieu et place de « Gestion de la Qualité » modification applicable depuis le 31 Janvier 2013 dans les BPF européennes. De plus la partie « Assurance de la qualité » est également renommée par « Système Qualité Pharmaceutique », ce changement s'explique par le fait que « *L'article 6 des directives 2003/94/CE et 91/412/CEE exige des fabricants qu'ils établissent et mettent en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique efficace. Le terme Système Qualité Pharmaceutique est utilisé dans ce chapitre dans l'intérêt de la cohérence avec la terminologie ICH Q10 [...] ces termes peuvent-être considérés comme interchangeable.*»(1,29)

S'ajoute des précisions sur la gestion des déviations, des investigations et des actions correctives et préventives (CAPA) et par l'ajout d'éléments nouveaux provenant de l'ICH Q10. En effet, passage de 6 points à 13 points dans le chapitre 1. Plus précisément :

- Ajout d'un nouveau point 1.2 qui détermine le domaine d'application de l'ICH Q10 qui comprend le domaine des BPF étendue à l'étape du développement pharmaceutique ce qui permet de « *renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication* ». (1,29)

Le domaine d'application des BPF est clairement défini , les BPF s'appliquent de « *la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit* ». (1,29)

- Ajout d'un nouveau point 1.3 qui impose de prendre en compte « *la taille et la complexité des activités de l'entreprise* » lors de la création ou de la modification du SQP et d'intégrer à la conception du SQP la gestion du risque et ses outils. Ce point indique également que l'efficacité du SQP doit être démontré au niveau de l'établissement et non pas de l'ensemble de l'entreprise.
- Ajout d'un nouveau point 1.4 modifiant « un système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des médicaments doit garantir que » par « *un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicament doit garantir que* », s'en suit des modifications du corps du texte.
 - ✓ Introduction du concept de « *réalisation du produit* ».
 - ✓ Introduction de l'obligation de gérer, dans tout le domaine d'application du SQP, la connaissance du produit et du procédé facilitant les améliorations de la qualité.

- ✓ Précision de l'implication du SQP dans « *la sélection et le suivi des fournisseurs, et pour vérifier que chaque livraison provient de la chaîne d'approvisionnement approuvée* », et dans la mise en place de processus pour assurer la gestion des activités externalisées.
 - ✓ Introduction du concept d'état de maîtrise du SQP devant être établi et maintenu.
 - ✓ Entrée du concept de maîtrise des changements par la mise en place de « *l'évaluation prospective des changements planifiés et leur approbation avant mise en œuvre* ». Cette évaluation permet de confirmer que les objectifs de qualité définis dans la politique qualité de l'établissement sont atteints et que la qualité du produit n'a pas été impactée par la mise en place de ces changements.
 - ✓ Obligation que toutes les déviations significatives soient enregistrées de façon détaillées, puis investiguées par l'analyse des causes principales avec l'aide des outils de gestion des risques ou à défaut « *identification de la (les) cause(s) la (les) plus probable(s)* ». L'investigation des déviations doit s'appuyer sur les résultats de la surveillance des produits et des procédés. A la suite de ces investigations mise en place de CAPA appropriées, dont l'efficacité sera surveillée et évaluée également par des outils de gestion des risques, on en revient à la maîtrise des changements.
- Ajout d'un nouveau point 1.5 précisant le principe de leadership et la responsabilité finale qui incombe à la direction « *s'assurer qu'un système qualité pharmaceutique efficace est en place* ».
 - Ajout d'un nouveau point 1.6 obligeant la réalisation d'une revue périodique de la performance du SQP impliquant la direction. On est dans un objectif d'amélioration continue des produits, des processus et du SQP lui-même.
 - Ajout d'un point 1.7 imposant la définition d'un SQP par un établissement et sa documentation, ce qui sera évalué durant les inspections réglementaires. Le Manuel Qualité prend alors toute son importance car il va présenter les relations entre les processus du SQP, expliquer l'approche qualité et la politique de l'établissement et enfin définir les principes d'amélioration continue et les outils associés.

Dans la partie « Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments » est précisé que le but d'enregistrer les déviations significatives est « *d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées* » ce qui renvoie à une des modifications précédentes.

De plus, la partie « Revue Qualité des Produits » précise que ces dernières doivent comprendre « *une revue de la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement des substances actives* ».

Le reste du chapitre 1 « Contrôle de la Qualité » et « Gestion du Risque Qualité » n'a pas subi de modifications importantes.

En résumé :

Passage de 6 points à 13 points.

Eléments introduits de l'ICH Q10 dans le chapitre 1 des BPF :

- ✓ Amélioration continue
- ✓ Responsabilité de la Direction et du Management
- ✓ Maîtrise de la chaîne d'approvisionnement
- ✓ Le cycle de vie du produit considéré est détaillé
- ✓ Gestion des déviations, des investigations et des CAPA:
 - Investigation des déviations
 - Identification des causes
 - Actions préventives / Actions correctives et leur efficacité(37)

Avant que l'ICH Q10 n'intègre ses recommandations dans le chapitre 1 des BPF en tant qu'exigences, les BPF avaient un domaine d'application beaucoup plus restreint.

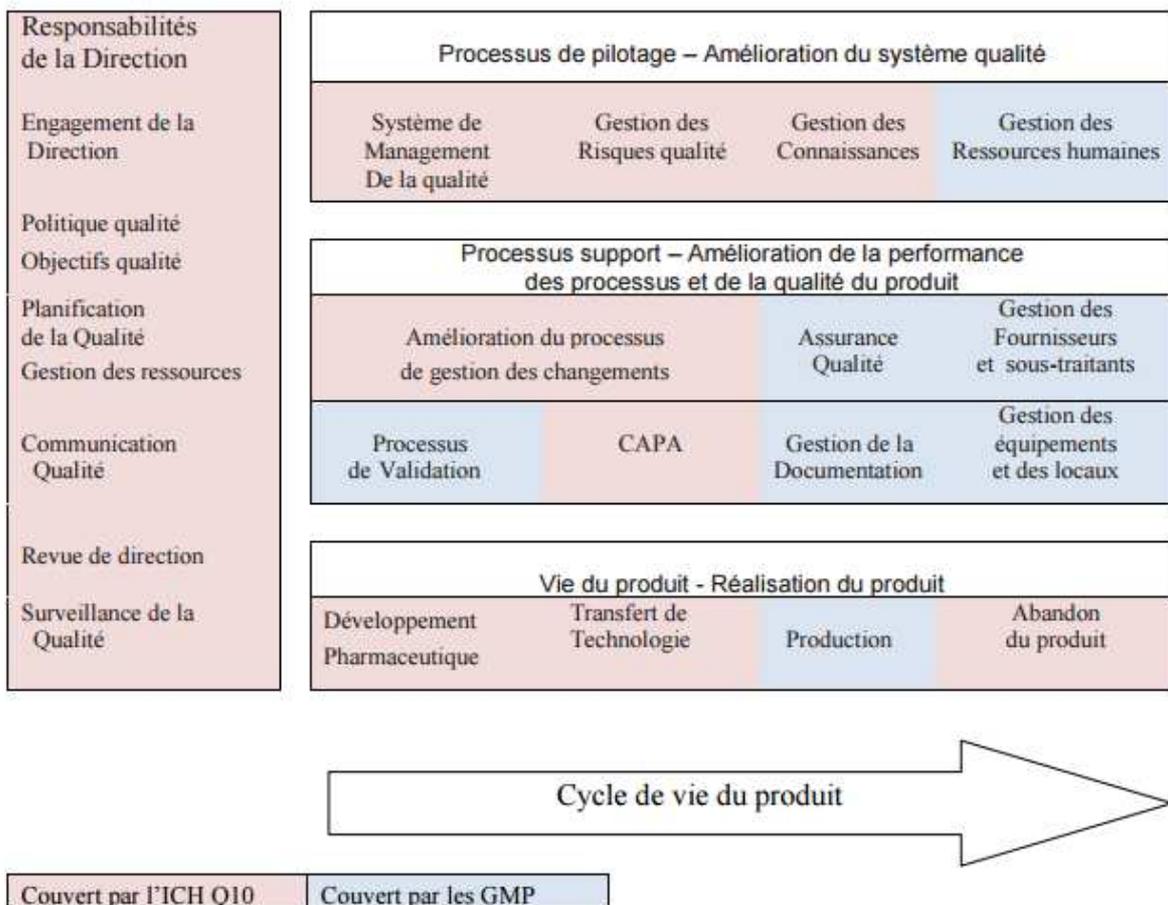


Figure 4 : Les principales différences avant que l'ICH Q10 n'intègre ses recommandations dans le chapitre 1 des BPF ou des GMP européennes.(39,40)

Cependant l'ICH Q10 va au-delà des exigences actuelles des BPF, en effet elles ne s'appliquent pas au stade de développement d'un produit sauf pour les médicaments expérimentaux à usage humain. « *Le respect du contenu de la ligne directrice ICH Q10 se situant en dehors de la portée des BPF est facultatif* », mais conseillé pour « *faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication* ». (1,29)

« *L'ICH Q10 n'a pas vocation à créer de nouvelles exigences ou contraintes, en plus de celles réglementairement opposables. En conséquence, les spécifications de l'ICH Q10 qui vont au-delà des exigences BPF restent optionnelles.* » (1,29)

4.5. Impact de l'ICH Q10 sur les fournisseurs

4.5.1. Impact de l'ICH Q10 sur les notions du chapitre 1 en rapport avec les fournisseurs

Il est indiqué dans l'ICH Q10 que la fabrication commerciale inclut l'acquisition et les contrôles des composants. (1,29) p260 et p143

Depuis l'intégration de l'ICH Q10 dans le guide des BPF N°2014/1 bis, le chapitre 1 a subi des modifications relatives aux fournisseurs :

- il est indiqué, dans le chapitre 1, qu'un système qualité pharmaceutique doit garantir que des dispositions sont prises pour la sélection et le suivi des fournisseurs, et pour vérifier que chaque livraison provient de la chaîne d'approvisionnement approuvée.
- Il est également ajouté que la revue qualité des produits comprend « *une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, notamment ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement, et en particulier la revue de la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement des substances actives.* »
- La revue qualité des produits doit également comprendre « *une revue des contrats et/ou cahier des charges techniques tels que décrits au Chapitre 7 afin de s'assurer qu'ils sont à jour.* »

4.5.2. Impact de l'ICH Q10 sur le chapitre 7 des BPF « Activités Externalisées ».

Entre le guide des BPF N°2011/8 bis et le guide des BPF N°2014/1 bis, la partie relative aux activités externalisées a subi des modifications suite à l'intégration de l'ICH Q10 aux BPF.

L'intitulé du chapitre 7 de la partie 1 a changé, il est passé de « Fabrication et Analyse en sous-traitance » à « Activités Externalisées ». On a donc un élargissement du champ d'application de ce chapitre. En effet, toutes les activités couvertes par le guide des BPF et qui sont externalisées, sont prises en considération dans ce chapitre.

De plus dans le guide des BPF n°2014/1 bis :

- En 7.4 il est indiqué que « **le système qualité pharmaceutique du donneur d'ordre doit inclure le contrôle et la revue de toute activité externalisée** ». Intégration donc des activités externalisées dans le système qualité du donneur d'ordre.
- En 7.7 il est ajouté que « **le donneur d'ordre doit surveiller et évaluer la performance du sous-traitant ainsi que l'identification et la mise en œuvre de toute amélioration nécessaire**. » L'évaluation de la performance et l'amélioration continue étant des notions de l'ICH Q10.
- En 7.12 il est précisé que « **le sous-traitant ne doit pas procéder à des modifications non autorisées, en dehors du termes du contrat** ».
- Ajout d'un item 7.13 dans la partie donneur d'ordre « **Le sous-traitant doit comprendre que les activités externalisées, y compris la sous-traitance d'analyses, peuvent-être amenées à être inspectées par les autorités compétentes**. » Les activités externalisées font partie intégrante du système qualité du donneur d'ordre, c'est donc de sa responsabilité de s'assurer que le sous-traitant respecte la réglementation et de l'informer de la possibilité d'inspection par les autorités.
- Ajout d'un item 7.16 dans la partie « Contrat » ou il est indiqué que« **Tout enregistrement concernant l'évaluation de la qualité d'un produit, en cas de réclamation ou d'un défaut suspecté, ou dans l'investigation dans le cas d'une suspicion de produit falsifié, doit être accessible et décrit dans les procédures correspondantes du donneur d'ordre**. ». Ceci doit être contenu dans le contrat entre le donneur d'ordre et le sous-traitant.
- Ajout également d'un item 7.17 dans la partie « Contrat » ou il est indiqué que « **le contrat doit permettre au donneur d'ordre d'auditer les activités externalisées effectuées par le sous-traitant ou ses sous-traitant mutuellement agrées**. » Avant il était question de visite et non d'audit, en effet le contrat devant « **prévoir une disposition autorisant le donneur d'ordre à visiter les locaux de sous-traitant**. »

En résumé :

Passage de 15 points à 17 points entre les deux guides des BPF.

Les changements sont :

- Dans la partie « Le Donneur d'ordre » (7.4 à 7.8)
 - Activités externalisées incluses dans le système qualité du donneur d'ordre
 - Evaluation de la performance du sous-traitant
 - Amélioration nécessaire des activités externalisées
- Dans la partie « Le Sous-traitant » (7.9 à 7.13)
 - Pas de modification en dehors du contrat

- Activités externalisées peuvent être inspectées quel que soit le statut de la société[7]
 - Dans la partie « Le Contrat » (7.14 à 7.17)
- Intégration de la notion de produit falsifié
- Intégration dans le contrat du droit d’audit des activités externalisées par le donneur d’ordre

4.5.3. L’intégration des fournisseurs au Système Qualité Pharmaceutique ICH Q10

L’adoption par la France de la Directive Européenne sur les médicaments falsifiés (transposée en droit français par différents textes législatifs et réglementaires publiés entre décembre 2012 et février 2014) ainsi que l’intégration de l’ICH Q10 à la partie III des BPF ont renforcé l’obligation de contrôle des fournisseurs.

Le guide des BPF N°2015/12 bis qui a suivi le guide ayant intégré l’ICH Q10 (BPF N°2014/1 bis) confirme et précise l’intégration des fournisseurs au Système Qualité Pharmaceutique, « *la sélection, la qualification, l’approbation et le maintien des fournisseurs de matières premières, de même que l’achat et l’acceptation de ces dernières, doivent être documentés en tant que partie intégrante du système de qualité pharmaceutique.* »(1)

De plus, le guide des BPF N°2015/12 bis indique que « *Le niveau de surveillance doit être proportionnel aux risques posés par chacune des matières, en fonction de leur origine, du procédé de fabrication, de la complexité de la chaîne d’approvisionnement et de l’utilisation finale de la matière dans le médicament.* » ainsi que « *le personnel prenant part à ces activités doit connaître les fournisseurs, la chaîne d’approvisionnement, ainsi que les risques associés existants.* » (1)

Ces nouvelles dispositions nécessitent que les industriels de la pharmacie optimisent la relation client / fournisseur de matières premières à usage pharmaceutique selon un processus clair et scientifiquement fondé sur une analyse de risques.(41)

2. Le suivi des fournisseurs de matières premières à usage pharmaceutique et d'articles de conditionnement primaire.

1. Qu'est-ce qu'un fournisseur

Personne ou établissement qui fournit habituellement à un particulier ou à une entreprise certaines marchandises.(42)

L'approvisionnement d'une matière première (MP) (substances actives ou excipients) ou d'un article de conditionnement (AC) entrant dans la composition des spécialités pharmaceutiques et des médicaments expérimentaux est réalisé auprès de fournisseurs/fabricants agréés.

2. Agrément des fournisseurs

La maîtrise du processus d'agrément est sous la responsabilité de l'Assurance Qualité de l'organisme donneur d'ordre. C'est une part intégrante du système de qualité pharmaceutique.

Tous les couples articles/ fournisseurs-fabricants doivent être agréés avant utilisation.

La décision d'agréer une MP ou un AC passe par la vérification de la chaîne d'approvisionnement (supply chain), par l'existence de pré-requis documentaire, par la nécessité de contrôler des échantillons et par la conformité aux spécifications requises et d'audits si possible.

En effet cet agrément s'inscrit dans la validation des couples produit/fabricant/fournisseur qui implique obligatoirement une bonne connaissance des différents fournisseurs mais également des produits proposés et leurs conditions de fabrication.

La mise en œuvre opérationnelle de la validation passe par :

- la vérification des aptitudes du fournisseur à fournir une MP ou un AC de qualité pharmaceutique ainsi qu'à exercer son activité à travers une analyse documentaire comprenant entre autre : le Certificat BPF ou GMP, ou le certificat EXCiPACT pour les excipients, une certification ISO 9001 :2008, un certificat d'alimentarité pour les AC.... ;
- la qualification du produit (vérification des critères techniques du produit) ;
- l'agrément des couples produit/fabricant / fournisseur ;
- la mise en œuvre d'un audit de site (vérification sur site du respect des normes pharmaceutiques de fabrication) ;(43)
- L'engagement du fournisseur à informer le donneur d'ordre de toute modification substantielle intervenant dans le procédé de fabrication ou dans les spécifications du produit.

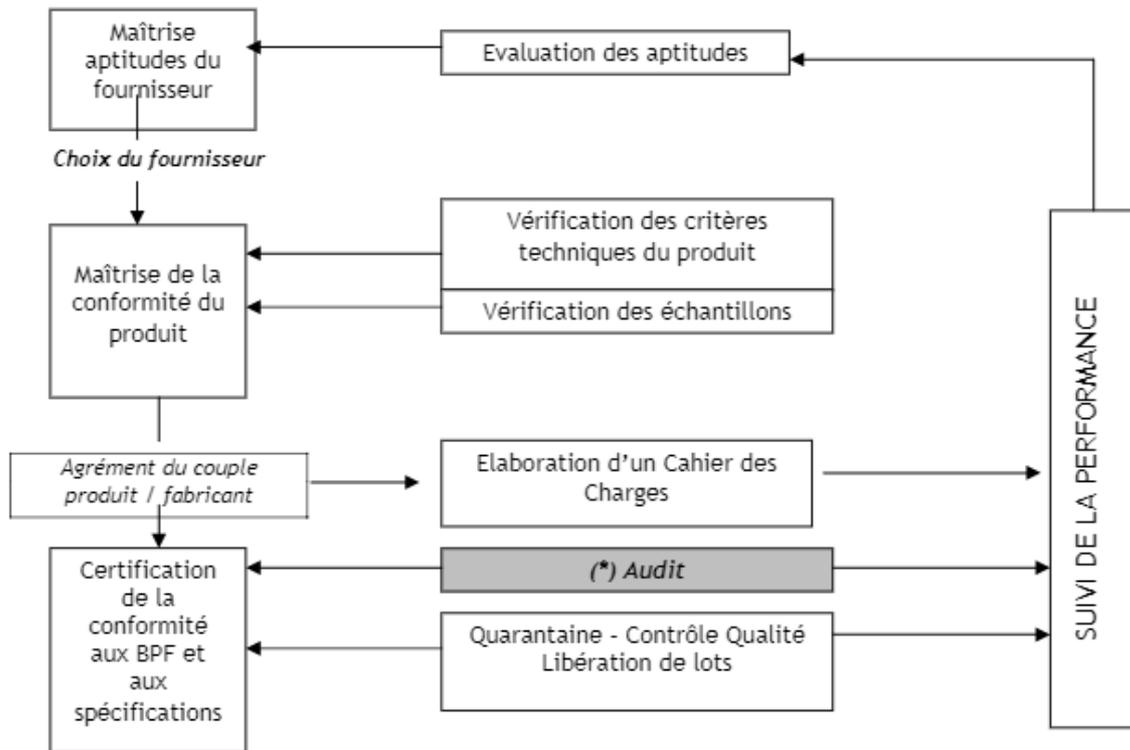


Figure 5 : Schéma de la validation des couples produit/fabricant fournisseur(43)

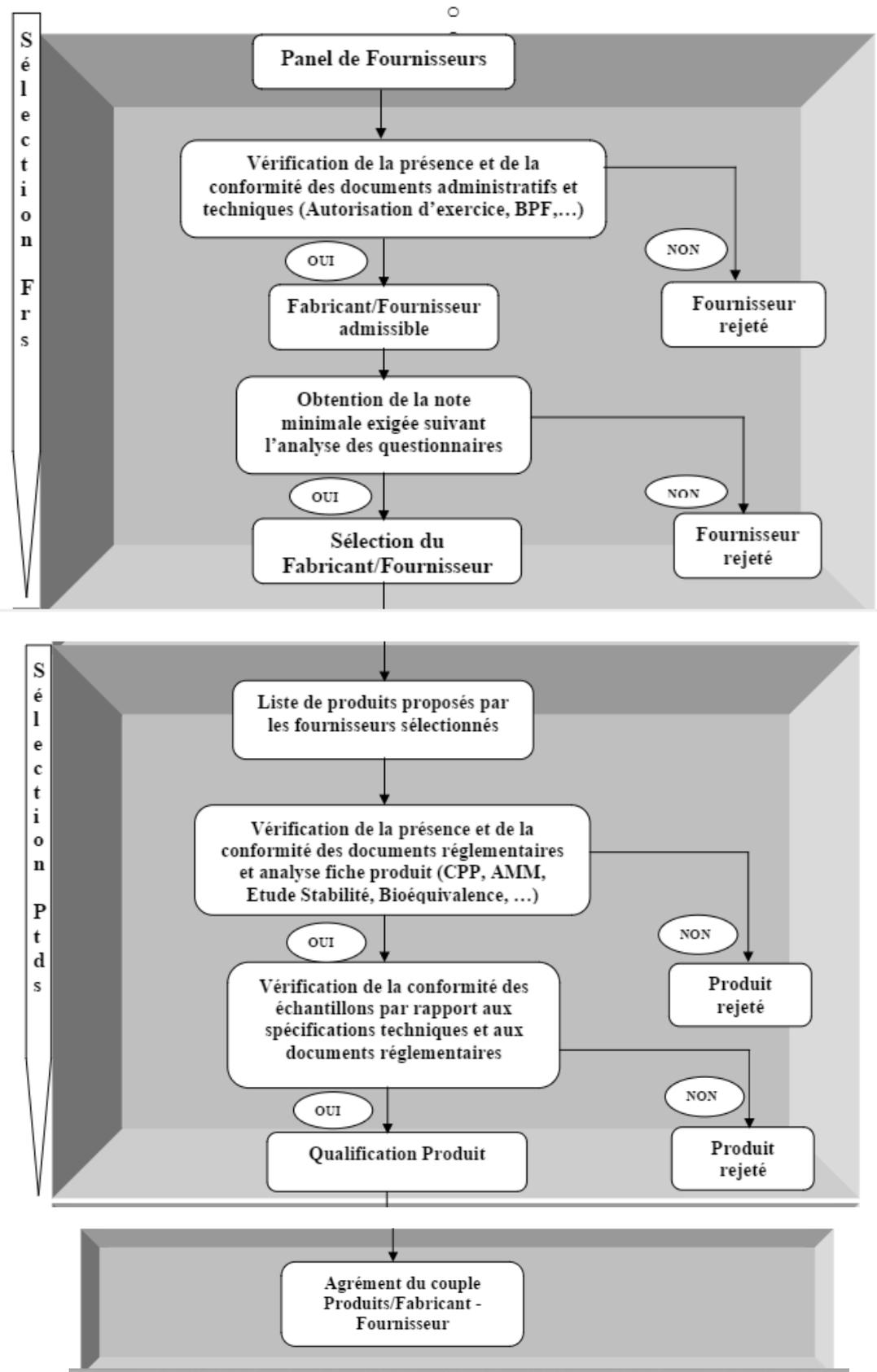


Figure 6 : Algorithme d'agrément du couple produit/fabricant-fournisseur(43)

En effet, les BPF européennes et françaises des médicaments requièrent que les achats de matières premières soient effectués auprès de fournisseurs agréés. Elles précisent également qu'une démarche analogue soit appliquée pour l'achat des articles de conditionnement, primaires ou imprimés.(41)

On trouve dans le chapitre 5, « Production » partie « Matière première » du guide des BPF N°2011/8 biset N°2014/1 bis, que « les matières premières ne doivent être achetées qu'auprès de fournisseurs agréés, cités dans les spécifications correspondantes ; si possible, l'achat doit se faire directement chez le producteur. Il est souhaitable que le fabricant du médicament discute avec les fournisseurs les spécifications qu'il a établies pour les matières premières. De même, il est utile que tous les aspects de la production et du contrôle des matières premières en question, y compris la manutention, l'étiquetage, les exigences de conditionnement ainsi que les procédures de réclamation et de refus soient discutés avec le producteur ou le fournisseur. »

Et dans la partie « Articles de conditionnement » il est indiqué que « L'achat, la manutention et le contrôle des articles de conditionnement primaire ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières. » (38)

Ce processus d'agrément va dans le sens de l'amélioration de la maîtrise des produits achetés grâce à un renforcement des systèmes d'assurance de la qualité. Il devra s'appuyer sur une démarche cohérente, documentée et maîtrisée, destinée à apporter la garantie de la qualité et de l'origine de la matière première à la source.(41)

L'agrément des fournisseurs est sous la responsabilité du département Assurance Qualité du client, qui doit veiller que son fournisseur respecte les Bonnes Pratiques de Fabrication en vigueur par le biais notamment d'audit. Le suivi des fournisseurs est essentiel pour garantir la qualité du produit fabriqué. Tous les établissements pharmaceutiques doivent avoir un certificat GMP mais il est essentiel de veiller continuellement à leur respect.

3. Audits fournisseurs une obligation réglementaire

L'évolution récente de la réglementation européenne impose désormais aux fabricants de produits pharmaceutiques de déclarer que les substances actives utilisées sont conformes aux exigences des BPF en vigueur.

La révision en 2015 du chapitre 5 des BPF européennes exige de s'assurer que les producteurs de substances actives et d'excipients critiques respectent les BPF et ce quel que soit leur situation géographique, et donc de les auditer.(41)

Dans le guide des BPF N°2015/12 bis il est en effet indiqué que « des audits doivent être conduits chez les fabricants et les distributeurs de substances actives, afin de confirmer leur conformité aux exigences des bonnes pratiques de fabrication et des bonnes pratiques de distribution. L'établissement titulaire de l'autorisation de fabrication sera tenu de vérifier ladite conformité, soit par ses propres moyens, soit en faisant appel à une entité agissant pour son compte en vertu d'un contrat ». De plus il est mentionné que « des audits complémentaires peuvent être conduits à des

intervalles définis selon le processus de gestion du risque qualité afin d'assurer le maintien des normes et l'utilisation continue de la chaîne d'approvisionnement approuvée. »(1)

La qualité de l'article fourni est suivi en continu au regard des déviations, des réclamations, des audits et des plans d'actions associés.

Des audits de suivi qualité des fournisseurs /fabricants doivent être réalisés. La priorisation des audits doit être mise en place sur la base d'une analyse de risque basé sur un bilan qualité des fabricants/fournisseurs.

Cette analyse de risque prend en compte :

- les exigences réglementaires existantes ;
- le statut de conformité globale et l'historique de l'entreprise ou du site ;
- la robustesse de la gestion du risque qualité menée par l'entreprise ;
- la complexité du site ;
- la complexité du procédé de fabrication ;
- la complexité du médicament et son importance thérapeutique ;
- le nombre et l'importance des dommages (nombre de déviations et la rapidité de mise en place des CAPA) ;
- les résultats des audits/inspections précédents ;
- les changements substantiels intervenus en matière de locaux, d'équipements, de procédés, de personnel clés ;
- l'expérience en matière de fabrication d'un médicament (par exemple, fréquence, volume, nombre de lots) ;
- les résultats des contrôles effectués par des laboratoires de contrôle officiels.(44)

Les fabricants/fournisseurs ayant le plus grand risque de fournir une matière première ou un article de conditionnement qui n'est pas de la qualité exigée, c'est-à-dire différent des spécifications attendues seront audités en priorités.

En cas de suspicion de médicaments falsifiés une déviation est enregistrée pour être investiguée.

4. Audit fournisseur : Pourquoi faire ?

Un audit fournisseur sert à vérifier que les fournisseurs sont conformes aux exigences que le donneur d'ordre attend. Les objectifs d'un audit fournisseur peuvent être :

- sélectionner de nouveaux fournisseurs, les suivre dans le temps,
- les impliquer à votre démarche d'amélioration continue (qualité, sécurité, environnement, ...),
- évaluer leur fiabilité,

- les qualifier pour alléger vos contrôles,
- s'assurer du traitement réel et du non renouvellement des non-conformités,
- détecter les risques et sécuriser vos achats,
- s'assurer de leur conformité à des référentiels (normes de management, procédures, ...),
- connaître leur niveau d'implication dans les démarches environnement et sécurité,
- favoriser le développement de partenariats et des bonnes pratiques chez vos fournisseurs qui vous sera profitable en retour
- ... (45)

L'objectif est d'approfondir la connaissance des pratiques des fournisseurs de façon à en limiter les risques sur les systèmes et les processus du client réglementé. (46)

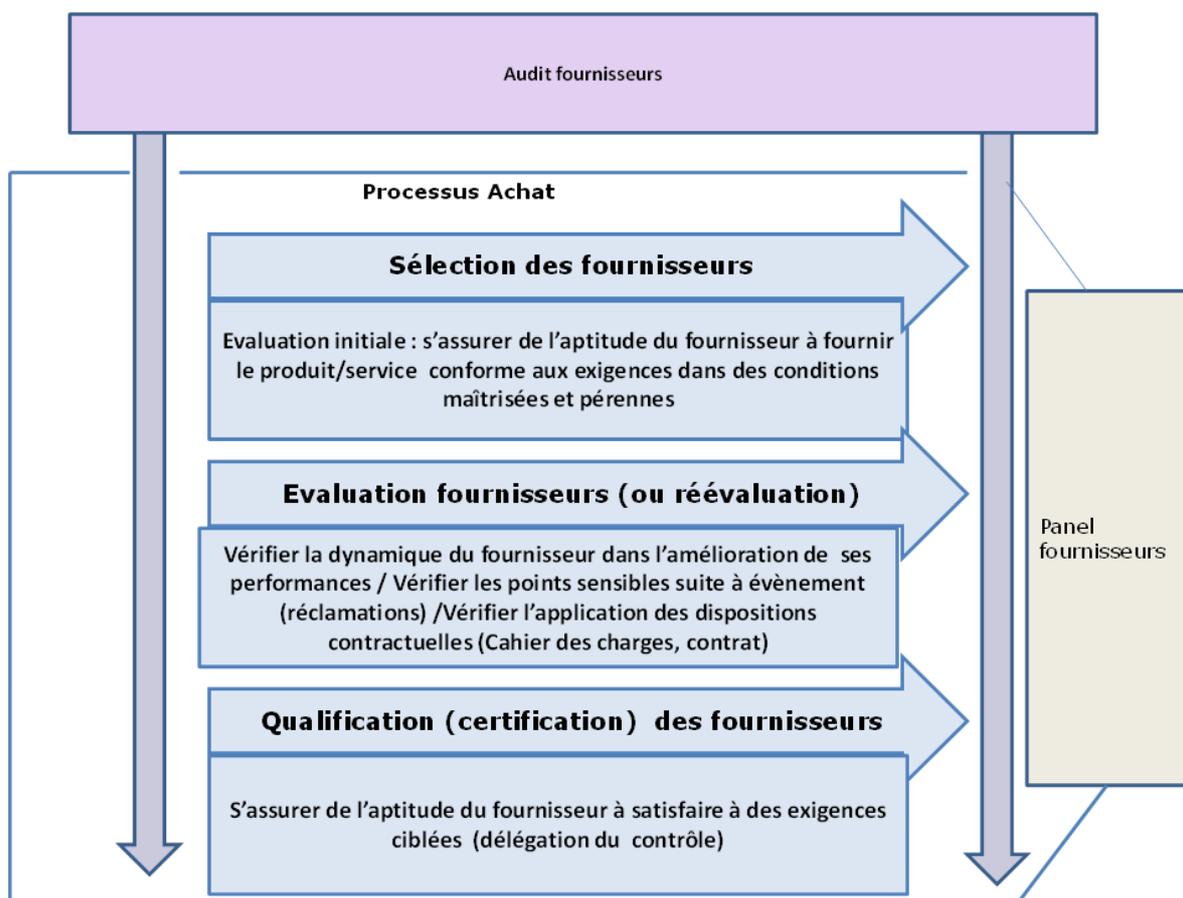


Figure 7 : Pourquoi auditer les fournisseurs ? (47)

5. Particularités des substances actives

Il faut remonter à 2011 pour voir l'intégration de la partie II des BPF.

Par décision du 13 janvier 2011, le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), a été créé deux parties dans le guide des BPF N°2011/8 bis :

PARTIE I - BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN

**PARTIE II - BONNES PRATIQUES DE FABRICATION POUR LES SUBSTANCES ACTIVES
UTILISEES COMME MATIERES PREMIERES DANS LES MEDICAMENTS(38)**

Les principes de bonnes pratiques de fabrication de la partie II, sont applicables aux établissements mentionnés à l'article L.5138-1 du code de la santé publique, se livrant à la fabrication des substances actives entrant dans la composition des médicaments, y compris lorsqu'il s'agit de reconditionnement et de ré-étiquetage en vue de leur distribution.(1,38)

Les articles L.5121-5 et L.5138-3 du code de la santé publique précisent que la fabrication des médicaments et des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).(1)

De plus l'article L.5138-1 du CSP indique que « *les activités de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives, y compris en vue de l'exportation, ne peuvent être exercées que dans des établissements autorisés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.* »(48)

La directive 2001/83/CE introduit également les principes et lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives visés dans son article 46.

Conformément aux articles révisés 47 et 51 correspondant respectivement aux directives 2001/83/CE et 2001/82/CE, la Commission adopte et publie des lignes directrices détaillées sur les principes des BPF pour les substances actives utilisées comme matières premières des médicaments. La Partie II a été établie sur la base d'une ligne directrice développée au niveau de l'ICH et publiée en tant qu'ICH Q7, applicable aux «*principes actifs pharmaceutiques* ». Elle est applicable au secteur humain et au secteur vétérinaire.(1), (36)

Dans le Chapitre 5 « Production » du guide N°2015/12 bis des BPF apparition de précision pour les substances actives « *La traçabilité de la chaîne d'approvisionnement doit être établie et les risques associés, des matières premières de départ des substances actives au produit fini, doivent être formellement évalués et régulièrement contrôlés. Des mesures appropriées doivent être mises en place afin de réduire les risques liés à la qualité de la substance active.* » Dans le chapitre 5 en vigueur, les matières premières ont été précisées grâce à deux sous-parties les « substances actives » et « les excipients ».(1)

La ou les substance(s) active(s) doivent être conformes aux spécifications du dossier d'AMM du médicament qui souhaite être fabriqué. En effet, toute la partie 32S d'un dossier d'AMM est relative

à la substance active. On y trouve, qui est le fabricant et ses coordonnées, le procédé de synthèse, la PSD (Particle Size Distribution), le polymorphisme...Un changement de fabricant de substance active à donc une répercussion sur le dossier d'AMM, en entraînant des variations.

A l'article L.5138-3 il est mentionné que les établissements pharmaceutiques de fabrication de médicaments à usage humain mentionnés à l'article L. 5124-1 doivent veiller à n'utiliser que des substances actives fabriquées et distribuées, y compris lorsqu'elles sont importées, conformément aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution. Ils doivent s'y conformer en réalisant, par eux-mêmes ou par l'intermédiaire d'un organisme tiers avec lequel ils concluent un contrat écrit, des audits sur les sites de fabrication et de distribution des substances actives.(49)

Comme vu précédemment le chapitre 5, du guide des BPF en vigueur, oblige à des audits chez les fabricants et les distributeurs de substances actives pour confirmer la conformité aux exigences des BPF et de BPD.

6. Particularités des excipients

L'exigence réglementaire s'est renforcé vis à vis des excipients.

Les excipients ont été pendant longtemps considérés comme des produits de commodités. Mais aujourd'hui, la donne a changé, puisqu'ils sont de plus en plus sophistiqués et participent à l'activité du médicament.(50)

Les excipients ont des origines très diverses : chimique, minérale, végétale...

Par ailleurs, leurs producteurs sont souvent positionnés sur de très nombreux autres marchés, au point que la pharmacie ne représente qu'une infime partie de leur activité.

Pour autant, les excipients sont considérés comme des matières premières à usage pharmaceutique au même titre que les principes actifs au sens des BPF.(50)

Récemment la réglementation a évolué. Dans le cadre de la transposition en droit français de la directive 2011/62/UE qui vise à la lutte contre la falsification de médicaments, l'article L. 5138-1 du Code de la santé publique, modifié par l'ordonnance n° 2012-1427 du 19 décembre 2012, prévoit un régime déclaratif auprès de l'ANSM pour les établissements exerçant des activités de fabrication d'excipients, « Toute activité de fabrication, d'importation ou de distribution d'excipients, y compris en vue de l'exportation, doit être déclarée auprès de l'agence. Toute modification des éléments constitutifs de la déclaration lui est immédiatement communiquée. »(48)

Il manquait aux excipients un référentiel opposable. À titre de comparaison, les substances actives bénéficient du référentiel opposable BPF part II, ainsi que des annexes et des textes ICH. Le monde des excipients foisonnait de textes normatifs ou de guides édités par des associations de professionnels permettant de garantir un niveau de qualité : ISO 9001/2008, IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council Europe), Excipact (filiale de l'IPEC), EFCI (Equipments For Chemical Industry),... Aussi, un vrai changement vient des lignes directrices du 19 mars 2015, [relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les Bonnes Pratiques de Fabrication](#)

appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain, qui constitue pour la première fois un référentiel opposable, et qui exigent de la part des fabricants de médicaments la mise en place d'analyses de risques sur l'ensemble des excipients utilisés dans la formule pharmaceutique, et ce, afin de déterminer pour chaque composant le niveau de bonnes pratiques adéquat.(50)

Ces lignes directrices sont fondées sur l'article 47, cinquième alinéa, de la directive 2001/83/CE et ont été publiées au journal officiel de l'Union Européenne le 21 mars 2015. Elles indiquent que pour chaque excipient de chaque fabricant auquel il a recours, le titulaire de l'autorisation de fabrication doit préciser les risques pour la qualité, la sécurité et la fonction de chaque excipient depuis sa source — à savoir, animale, minérale, végétale, synthétique, etc. — jusqu'à son incorporation dans le produit fini, sous sa forme pharmaceutique. (51) Les lignes directrices du 19 mars 2015 ont fait l'objet de la décision du 30 décembre 2016 du Directeur Général de l'ANSM.

Dans le Chapitre 5 « Production » du guide N°2015/12 bis des BPF françaises apparition de précision pour les excipients :« Les excipients et fournisseurs d'excipients doivent faire l'objet de contrôles appropriés sur la base des résultats obtenus lors d'une évaluation formalisée des risques qualité, menée conformément aux « directives de la Commission européenne relatives à l'évaluation des risques qualité, pour déterminer le niveau adéquat des Bonnes Pratiques de Fabrication pour les excipients de médicaments à usage humain. »(1)

Lorsque l'on passe de la théorie à la pratique, on comprend rapidement que c'est un travail en tandem entre le fabricant de médicaments et le fournisseur d'excipients qui seront impactés par ces évolutions réglementaires. Dans le cadre de l'évaluation des risques, il sera nécessaire d'aller vers le fournisseur. Celui-ci devant déjà répondre à des questionnaires de la part de ses clients pour évaluer le respect des BPF. Le principe des audits fournisseurs de substances actives pourrait même se généraliser aux excipients critiques.(50)

7. Particularités des articles de conditionnement

Les articles de conditionnement font partie des composants essentiels des médicaments. Ils ont principalement un rôle de protection en maintenant l'intégrité et la qualité des produits pharmaceutiques pendant leur durée d'utilisation mais également un rôle d'identification.

Les articles de conditionnement recouvrent un large éventail de technologies et de matériaux à la fois simples et complexes. L'efficacité des opérations de conditionnement repose sur une parfaite maîtrise de leurs critères de machinabilité. Une méconnaissance des caractéristiques mécaniques et propriétés physiques des articles de conditionnement peut se traduire par d'importantes difficultés de réglages des machines lors de leur mise en place sur les lignes de conditionnement.

Il est également essentiel de maîtriser tous les aspects de leur contrôle qualité par des prélèvements et plans d'échantillonnage appropriés, et l'optimisation des contrôles à effectuer grâce à l'analyse de risques.(52)

L'ISO 15378:2015 est une norme d'application pour les articles d'emballage primaire qui contiennent le texte complet de l'ISO 9001:2008. Les articles d'emballage primaire sont des matériaux utilisés pour l'emballage pharmaceutique destinés à contenir, à fermer hermétiquement ou à être utilisés pour l'administration de doses d'un médicament et qui entreront en contact direct avec le médicament. (53)

Elle identifie les principes de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et spécifie des exigences pour un système de management de la qualité applicable aux articles d'emballage primaire pour médicaments. La réalisation des principes de Bonnes Pratiques de Fabrication dans la production et le contrôle des articles d'emballage primaire au sein des organismes est très importante pour la sécurité d'un patient utilisant le médicament étant donné leur contact direct avec le produit. L'application des Bonnes Pratiques de Fabrication pour les articles d'emballage pharmaceutique aide à garantir que ceux-ci satisfont aux besoins et aux exigences de l'industrie pharmaceutique. (54)

8. Spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement

Des spécifications, dûment approuvées et datées, doivent être établies pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis par l'organisme donneur d'ordre. Et il doit veiller à ce que ces spécifications soient respectées. Ces spécifications doivent être reliées au dossier d'AMM de chaque médicament.(1)

Les spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement primaires ou imprimés doivent comporter (ou faire référence, en fonction des cas) :

- a) leur description, y compris :
 - le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne ;
 - la référence, le cas échéant, à une monographie de la pharmacopée ;
 - le nom des fournisseurs agréés et, si possible, celui du fabricant original des composants ;
 - un spécimen des articles de conditionnement imprimés ;
- b) les instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ;
- c) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- d) les conditions et précautions de stockage ;
- e) la durée maximale de stockage avant recontrôle.(1)

Le fait de faire référence aux monographies de la Pharmacopée pour les matières premières est précisée à l'article L.5138-3 du CSP par « *les matières premières usage pharmaceutique répondent aux spécifications de la pharmacopée quand elles existent.* »(49)

La qualité d'un médicament est mise en cause lorsqu'une non-conformité aux spécifications décrites dans le dossier d'AMM ou une déviation par rapport aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) / aux Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) sont identifiées.(55)

Le risque qualité est un élément pris en compte aussi bien pour les matières premières pharmaceutiques que pour les articles de conditionnement.

Des mesures appropriées doivent être mises en place afin de réduire les risques liés à la qualité de la substance active, les substances actives ayant en plus comme exigence d'être BPF. Les excipients et les fournisseurs d'excipient doivent faire l'objet d'une analyse de risque. Et« *La sélection, la qualification, l'approbation et le suivi des fournisseurs des articles de conditionnement primaire ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières.* »(1)

La gestion des risques chez les fournisseurs fait partie intégrante du système qualité pharmaceutique du donneur d'ordre.

3. ICH Q9 : Le management du risque

1. Qu'est-ce que le risque ?

Le risque c'est la « *combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité* »(44,56,57).

Cette définition du risque est retrouvée dans l'ICH Q9, mais a été initialement défini dans le guide ISO/IEC 51 :1999, définition qu'on retrouve dans la version révisée ISO/IEC 51 :2014.

Le risque est donc associé à la notion de danger qui correspond à la source potentielle d'un dommage.(57)

La notion de risque n'est pourtant pas toujours défini de cette façon, en effet dans la norme internationale ISO 31000 :2009 *Management du risque — Principes et lignes directrices* ; le risque est défini comme « *un évènement probable ayant des conséquences* », dans conséquences est compris les effets négatifs c'est-à-dire les dommages mais également les effets positifs ou apports.(58)

Dans la Norme internationale ISO/Guide 73 :2009 *Management du risque-Vocabulaire*, le risque est défini comme « *effet de l'incertitude sur l'atteinte des objectifs* » l'effet étant un écart positif et/ou négatif par rapport à une attente.(59)

Dans l'industrie pharmaceutique le risque étant associé au danger il n'est jamais relié à un effet positif.

2. Qu'est-ce que la gestion du risque ?

2.1. La Norme internationale CEI/ISO 31010 :2009

L'IEC 31010 :2009 *Gestion des risques-Techniques d'évaluation des risques*, décrit les concepts, les processus et la sélection des techniques d'évaluation des risques.

La Norme internationale CEI/ISO 31010 a été établie par le comité d'études 56 de la Commission Electrotechnique Internationale (CEI): Sûreté de fonctionnement et le groupe de travail «Gestion des risques» de l'ISO TMB *Bureau de gestion technique*. La CEI collabore étroitement avec l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO).

La CEI est une organisation mondiale de normalisation composée de l'ensemble des comités électrotechniques nationaux.(60)

L'IEC 31010 :2009 indique que la gestion des risques comprend l'application de méthodes logiques et systématiques permettant:

- de communiquer et de consulter tout au long de ce processus;
- d'établir le contexte de l'organisation afin d'identifier, d'analyser, d'évaluer et de traiter le risque lié à une activité, un processus, une fonction ou un produit;
- de surveiller et d'examiner l'évolution des risques;

- de rapporter et de consigner les résultats de manière appropriée.

Cette norme montre que l'évaluation des risques fait partie intégrante de la gestion des risques. L'évaluation des risques consiste à fournir un processus structuré permettant d'identifier dans quelle mesure les objectifs peuvent être affectés, et d'analyser les conséquences et la probabilité d'occurrence des risques avant de décider s'il est nécessaire de procéder à un traitement supplémentaire.

L'évaluation des risques tente de répondre aux questions essentielles suivantes:

- que se passe-t-il et pourquoi (par identification des risques) ?
- quelles sont les conséquences (compris dans l'identification des risques) ?
- quelle est la probabilité d'occurrence ?
- existe-t-il des facteurs permettant de limiter la conséquence du risque ou de réduire la probabilité d'occurrence du risque ?
- le niveau de risque est-il tolérable ou acceptable et nécessite-t-il un traitement supplémentaire ?

L'IEC 31010 est une norme générale de sorte qu'elle puisse servir de guide dans de nombreuses industries et pour différents types de systèmes. Elle fournit des lignes directrices permettant de choisir et d'appliquer des techniques systématiques d'évaluation des risques, c'est une norme d'accompagnement de l'ISO 31000.(60)

2.2. Le management du risque, Norme internationale ISO 31000 :2009

La gestion du risque c'est « l'application systématique de la politique, des procédures et des pratiques de gestion de la qualité lors de l'appréciation, de la maîtrise, de la communication et de l'examen du risque. » d'après la Norme internationale ISO 31000 :2009.(58)

La norme internationale ISO 31000 : Management du risque — Principes et lignes directrices qui , entrée en vigueur en novembre 2009, propose une approche de management du risque qui est générique c'est-à-dire qui s'applique à tout type d'organisme, toutes tailles et tous secteurs d'activités. Malgré son aspect générique, elle prend en considération le contexte dans lequel le risque est étudié.

L'objectif de cette norme est d'harmoniser les démarches en termes de principes et de processus de management du risque.

Elle fixe 11 principes généraux qui régissent la structure et la mise en œuvre du processus de management du risque et du cadre organisationnel.

Le cadre organisationnel intègre le principe de la roue de Deming favorisant ainsi l'amélioration continue du processus de management du risque lui-même.

Cette norme définit donc trois champs qui interagissent entre eux :

- Les onze principes
- Le cadre organisationnel
- Le processus de management du risque

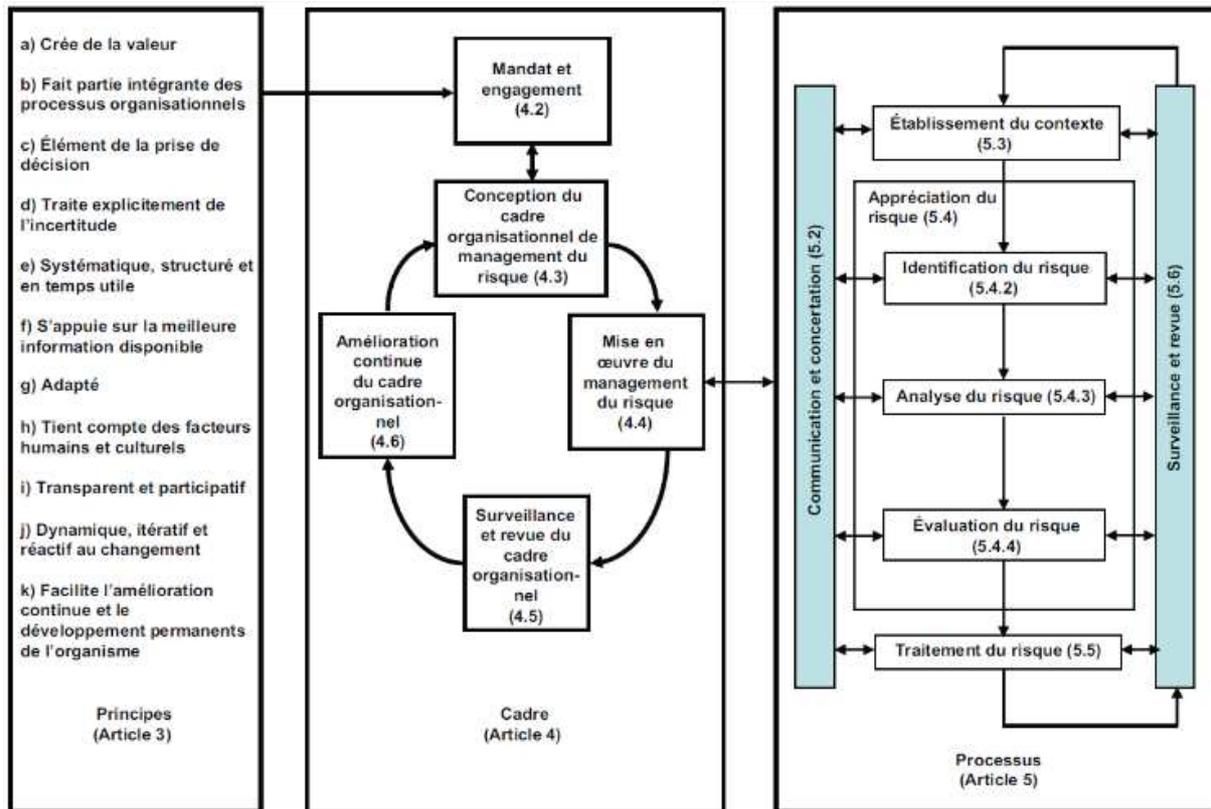


Figure 8 : Relations entre les principes, le cadre organisationnel et le processus de management du risque(58)

De plus l'ISO 31000 :2009 donne des orientations pour les programmes d'audit internes ou externes sur le management du risque, mais n'est pas disponible pour la certification.

L'ISO 31000 :2009 s'appuie elle-même sur deux normes :

- le guide ISO 73 :2009, *Management du risque-Vocabulaire* ;
- l'ISO/IEC 31010 :2009, *Gestion des risques-Techniques d'évaluation des risques*. (58)

L'ICH Q9 s'appuie également sur le guide ISO 73 mais version 2002- *Gestion du risque-Vocabulaire-lignes directrices à employer dans les normes*.

Cette norme peut donc s'appliquer en tant que telle à l'industrie pharmaceutique mais il faut prendre en compte également les spécifications fournies dans l'ICH Q9, qui définit la « gestion du risque qualité ».

3. L'ICH Q9 : Gestion du risque Qualité

3.1. Historique et composition de L'ICH Q9

Comme L'ICH Q10, l'ICH Q9 a suivi les 5 étapes du processus d'harmonisation.

L'ICH Q9 a eu son étape 2 validée par le Comité directeur et accessible pour consultation publique le 22 Mars 2005. Suite à des corrections post étape 2, le document a de nouveau été approuvé le 15 Juin 2005.

L'ICH Q9 a été approuvée et recommandée pour l'adoption à l'étape 4 en Europe, au Japon et aux USA le 9 Novembre 2005. C'est toujours la version applicable, elle n'a subi aucun changement.

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

- Chapitre 1 : Introduction
- Chapitre 2 : Champs d'application
- Chapitre 3 : Principes de la gestion du risque qualité
- Chapitre 4 : Processus général de gestion du risque qualité
- Chapitre 5 : Méthodologie de gestion du risque
- Chapitre 6 : Intégration de la gestion du risque qualité aux activités de l'industrie et de la réglementation
- Chapitre 7 : Définitions
- Chapitre 8 : Références
- Annexe I : Méthodes et outils de gestion du risque
- Annexe II : Exemples d'application de la gestion du risque qualité

3.2. Domaine d'application de l'ICH Q9

Son domaine d'application est clairement défini « La gestion du risque qualité peut non seulement s'appliquer à l'environnement de production, mais également au développement pharmaceutique et à l'élaboration de la partie qualité des dossiers d'autorisation de mise sur le marché. »(1)

Le management du risque qualité doit donc être mis en place tout le long du cycle de vie du médicament.

De plus, dans le cas des produits pharmaceutiques il existe une grande diversité des parties prenantes, en effet elle comprend les patients, les professionnels de santé, ainsi que les autorités politiques et l'industrie. De ce fait, la priorité est donnée à la gestion du risque qualité limitée à la protection des patients.(44)

3.3. Gestion du risque comparaison entre ICH Q9 et ISO 31000 :2009

La différence majeure est que l'ICH Q9 définit de manière spécifique la gestion du risque qualité.

La gestion du risque qualité étant « *le processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie.* » (44)

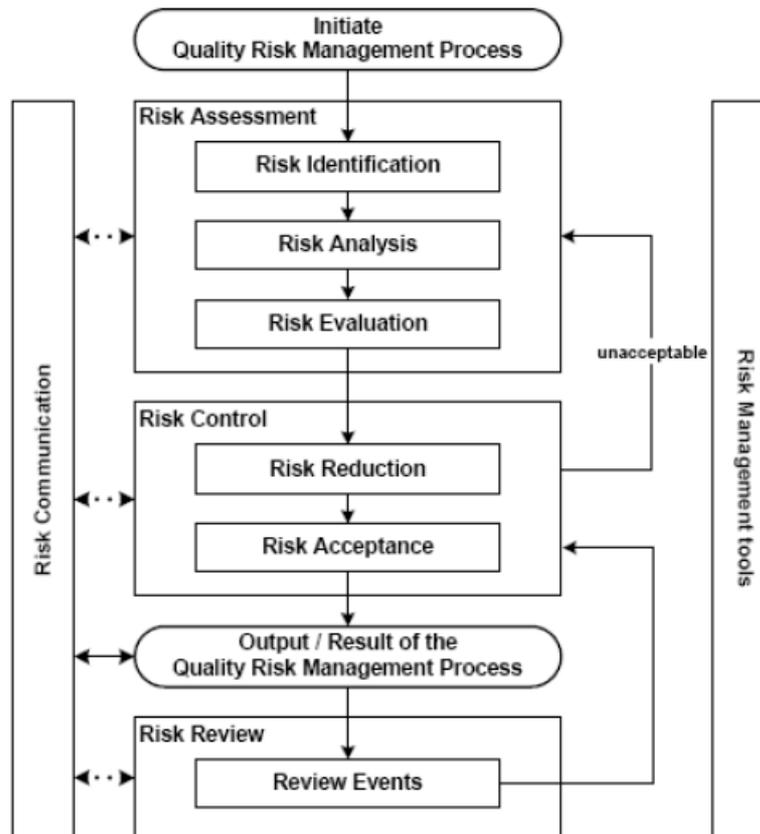


Figure 9 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique(1,44)

La norme internationale ISO 31000 est entrée en vigueur en novembre 2009 donc 4 ans après l'ICH Q9. On s'aperçoit donc que malgré une définition du risque différente et un domaine d'application différents entre l'ICH Q9 et l'ISO 31000 :2009, la gestion du risque suit le même processus.

✓ Appréciation du risque grâce à trois étapes :

- l'identification du risque ;
- l'analyse du risque ;
- l'évaluation du risque.

✓ Maîtrise du risque

Dans l'ISO 31000 :2009, il est dit que le risque doit être traité, dans l'ICH Q9 il est maîtrisé par réduction et/ou acceptation suite à une prise de décision.

Dans les onze principes de l'ISO 31000 :2009 figure, la prise de décision qui est un élément intégré dans le processus de gestion du risque.(58) Dans l'ICH Q9, il est mentionné que les prises de décisions liées à des problèmes de qualité pourront être améliorées par l'utilisation de méthodes de gestion du risque qualité.(44)

Dans les onze principes de l'ISO 31000 :2009, il est également indiqué que la gestion du risque doit s'appuyer sur la meilleure information disponible et traite explicitement de l'incertitude.(58) Dans l'ICH Q9, l'évaluation efficace des risques passe par la fiabilité des données car elle détermine la qualité des résultats ; et déterminer les sources raisonnables d'incertitude permet de renforcer la confiance dans les résultats et d'identifier leurs limites. (44)

✓ Revue du risque

Dans ces deux textes la gestion du risque est un processus qui doit-être surveillé et examiné lors de revues du risque, pour faciliter l'amélioration continue. Et une communication relative au risque doit-être effectuée à toute étape du processus de gestion du risque, pour partager les informations entre les personnes en charge de la décision et les autres intervenants.(44,58)

ISO 31000 :2009	ICH Q9
Gestion du risque	Gestion du risque qualité
Appréciation du risque	Evaluation du risque
Risque traité	Risque maîtrisé
Prises de décisions sont intégrées dans le processus de gestion du risque	Prises de décisions peuvent être améliorées par la gestion du risque qualité
Intègre la notion d'incertitude	Intègre la notion d'incertitude
Revue du risque	Revue du risque
Communication relative au risque	Communication relative au risque

Tableau 2 : Tableau comparatif entre la norme ISO 31000 :2009 et ICH Q9 (Tableau Original)

L'importance des systèmes qualité a été reconnue dans l'industrie pharmaceutique, et il devient évident que la gestion des risques liés à la qualité est un élément précieux d'un système qualité efficace.(61)

Nous avons vu précédemment que l'ICH Q10 avait eu pour effet d'apporter des modifications aux BPF, nous allons voir maintenant qu'il en est de même pour l'ICH Q9 dès le guide des BPF N°2011/8 bis.

4. Impact de l'ICH Q9 sur les BPF

4.1. Intégration de l'ICH Q9 dans les BPF

« Dans le cadre de la mise en œuvre d'ICH Q9 par l'UE, un amendement au chapitre 1 du guide des bonnes pratiques de fabrication (gestion de la qualité) a été publié en février 2008 et est entré en vigueur en juillet 2008. Cet amendement a intégré les principes de gestion du risque qualité dans ce chapitre. »(1)

L'ICH Q9 a également été intégré dans son intégralité en tant que LD20 en Mars 2008 par souci de cohérence.

La LD 20 se retrouve alors dans le guide des BPF N°2011/8 bis Fascicule spécial de l'ANSM publié au JORF le 6 Mars 2011.

Mais lors de la création de la partie III, dans le guide des BPF N°2014/1 bis Fascicule spécial de l'ANSM publié au JORF le 7 Janvier 2014, la publication de l'ICH Q9 dans la partie III avec l'ICH Q10 a semblé plus appropriée, et la LD20 a alors disparue.

Dès la création de la partie II dans le guide des BPF N°2011/8 bis qui correspond aux BPF pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments, la gestion du risque qualité a été intégrée dans la partie « Management de la Qualité ».(38)

Comme l'ICH Q10, l'ICH Q9 est à application volontaire, donc tous les principes qui ne sont pas intégrés dans les parties I et II du guide des BPF, donc qui dépasse son cadre d'application sont facultatifs. En effet la partie III ne représente, comme son intitulé l'indique, que des documents relatifs aux BPF. Cependant, leur application est vivement conseillée.

L'utilisation des méthodes et des outils de gestion du risque ne sont pas d'application obligatoire, de mêmes la réalisation des exemples d'application de la gestion du risque en annexe II de l'ICH Q9 n'est pas obligatoire. Les deux annexes de l'ICH Q9 donnent seulement à titre informatif les domaines d'application et les outils pouvant être appliqués pour garantir la gestion du risque.(1,44)

4.2. Impact de l'ICH Q9 sur le chapitre 1 des BPF

Dans le guide des BPF N°2011/8 bis, mise à jour du chapitre 1 « gestion de la qualité » intégrant les principes de l'ICH Q9. Elles se manifestent par l'intégration du concept de gestion du risque dès la partie « principe », en effet il est indiqué que le système d'assurance de la qualité doit être contrôlé par un « système qui inclut le concept de bonnes pratiques de fabrication de contrôle de la qualité et de gestion du risque qualité ». Ces concepts sont donc intriqués.

Puis toujours dans le chapitre 1 des BPF, intégration d'une nouvelle partie la « gestion du risque qualité » qui intègre sa définition et ce qu'elle garantit:

- *« La gestion du risque 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. »(1,44)*
- Le chapitre 1 des BPF reprend les deux principes de la gestion du risque qualité de l'ICH Q9 qui sont :
 - ✓ l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé 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 est proportionné au niveau de risque considéré.(38)

4.3. Impact de l'ICH Q9 sur le chapitre 7 des BPF

En 7.4 du guide des BPF n°2014/1 bis, il est précisé que les processus de maîtrise des activités externalisées doivent inclure les principes de gestion du risque qualité.

Cette notion n'est donc pas dans le guide des BPF N°2011/8 bis malgré l'introduction de l'ICH Q9 en LD20, il faudra attendre le guide suivant.

Dans l'item 7.14 il est ajouté que le contrat doit préciser les processus de communication concernant les activités externalisées. La communication étant essentielle tout au long du processus de gestion du risque qualité.

On a donc également un impact de l'ICH Q9 sur les activités externalisées.

5. Les outils de gestions des risques

La gestion du risque est constituée par la succession des étapes présentées ci-dessous. Ces étapes sont interdépendantes.

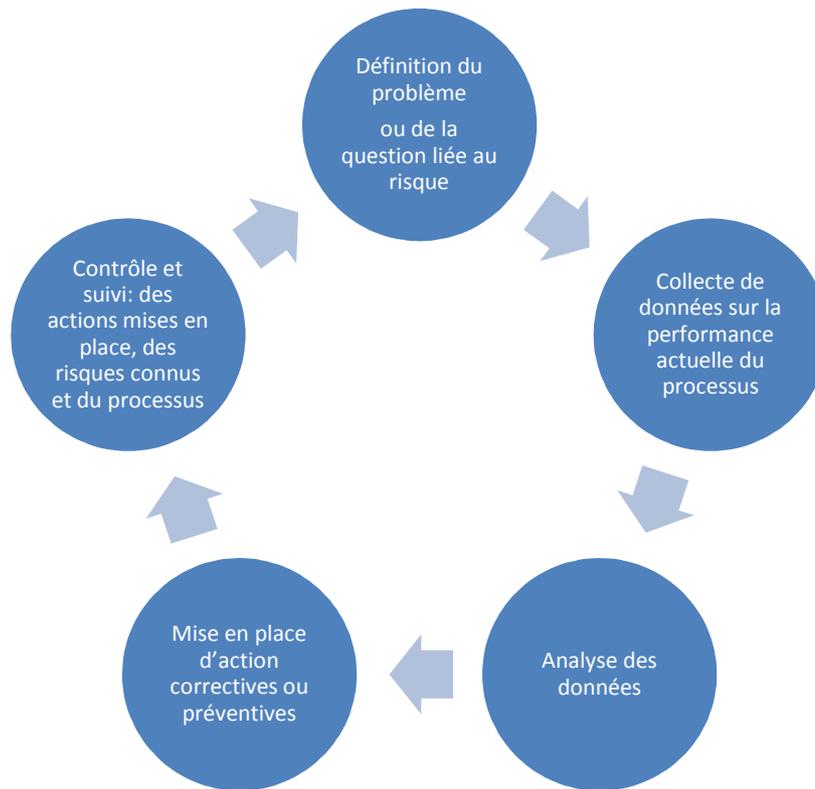


Figure 10 : Méthodologie de la gestion du risque (Schéma Original)

Pour définir l’outil de gestion du risque approprié, nécessaire à la résolution du problème lié au risque, il faut avoir défini correctement le risque ce qui passe en amont par la description très précise du problème.

Pour définir ou apprécier le risque il faut passer par trois étapes successives :

- Identifier le risque, en identifiant les dangers (sources potentielles d’un dommage) afférents à la question liée au risque ou à la description du problème. Ce qui intègre les deux questions « Qu’est ce qui peut mal tourner ? » et « Quelles sont les conséquences (gravité) ? ».
- Analyser le risque, c'est-à-dire estimer le risque associé aux dangers identifiés. Ce qui revient à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité. Revient à la question « Quelle est la probabilité que cela tourne mal ? ». L’analyse peut être quantitative ou qualitative qui donne alors une étendue du risque potentiel.
- Evaluer le risque, en comparant le risque identifié et analysé à des critères de risque donnés.(44)

Lorsque que le risque en question est correctement défini, un outil de gestion du risque potentiel approprié et les types d’information nécessaires à la résolution du problème lié à ce risque seront plus facilement identifiables.(44)

Il sera donc plus facile de choisir un outil ou une association d'outils de gestion du risque qui sera approprié pour maîtriser le risque.

La maîtrise du risque passe par la réduction du risque et par l'acceptation du risque.

La réduction du risque vise à diminuer ou à éviter un risque, pour cela plusieurs niveaux d'action :

- Diminuer la gravité des dommages
- Diminuer la probabilité d'apparition du danger et donc des dommages
- Améliorer la détectabilité des dangers et des risques qualité
- Empêcher l'apparition de nouvelles sources de dommages(44)

Lorsque le risque ne peut pas être complètement éliminé, il peut cependant être réduit jusqu'à un niveau dit acceptable. Le risque résiduel présente alors un risque connu mais qu'on peut tolérer.(44)

Les risques peuvent être évalués et maîtrisés à l'aide d'outils de gestion du risque. Certains outils peuvent notamment prendre en compte l'estimation du risque.

On peut classer ces outils en deux catégories :

- ✓ Les outils de simplification de la gestion du risque avec :
 - le QQQCCP
 - les diagrammes
 - les formulaires de vérification ;
 - la cartographie de processus ;
 - le diagramme d'Ishikawa
 - le brainstorming
 - les 5 pourquoi
 - le diagramme de Pareto

- ✓ Les outils de management du risque
 - AMDE
 - AMDEC
 - PHA
 - FTA
 - HAZOP
 - HACCP
 - Risk Rankind and Filtering

5.1. Les Méthodes de base de simplification de la gestion du risque

5.1.1. Le QQQQCCP outil de définition d'une problématique

Le QQQQCCP signifie : « Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi ? »

Cet outil permet de définir de la manière la plus complète possible une problématique. Ce faisant, le QQQQCCP facilite l'identification des actions préventives et correctives à adopter.

L'intérêt est qu'il permet de collecter rigoureusement les informations nécessaires pour répondre à une problématique en suivant une logique de questionnement.

Cet outil permet de faciliter la gestion du risque en récoltant les informations nécessaires permettant d'identifier le risque. Un problème bien posé est à moitié résolu.(62)

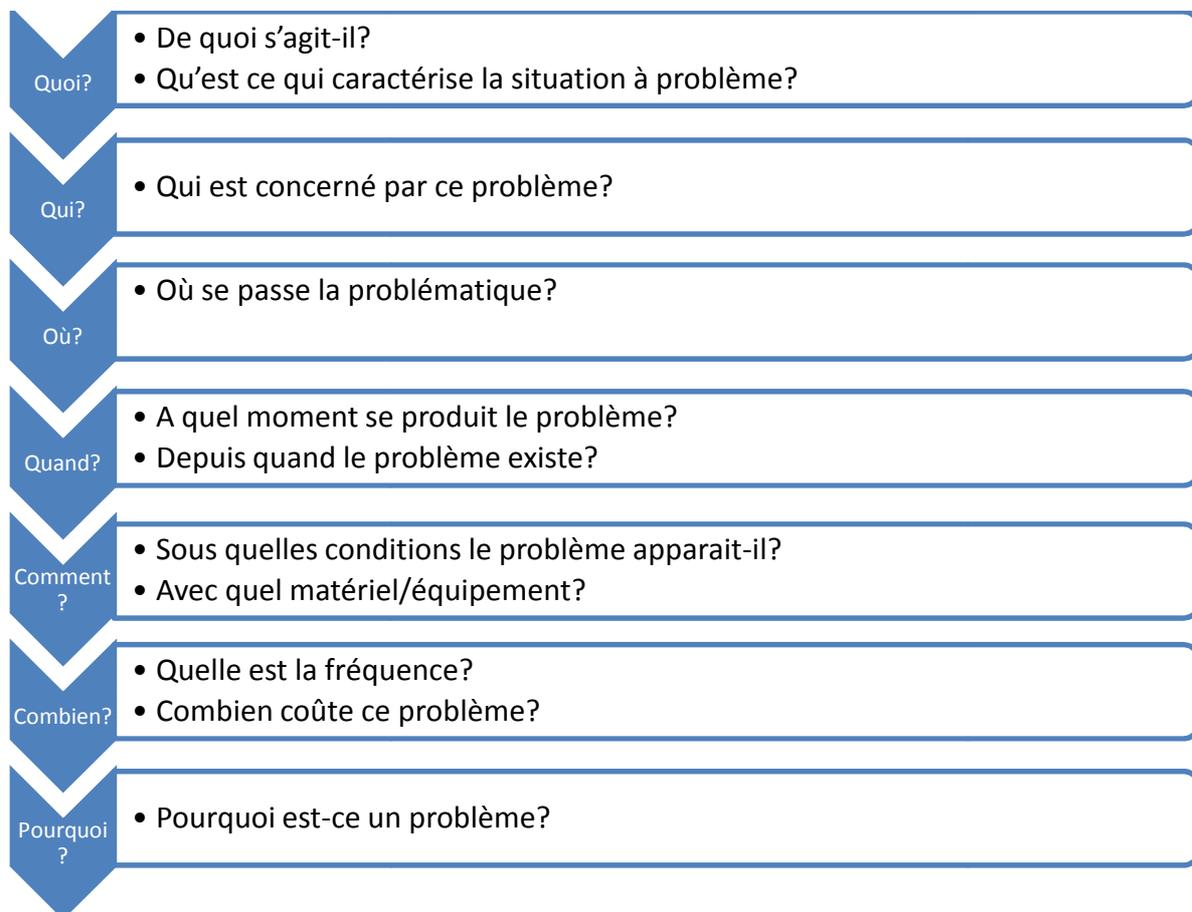


Figure 11 : Méthodologie du QQQQCCP(62)

5.1.2. Les outils de collecte de données

Ces outils sont décrits dans l'Annexe 1 de l'ICH Q9 comme étant des méthodes de base de simplification de la gestion du risque. Ces outils permettent de collecter et de présenter des données sur la performance actuelle d'un processus.

On y trouve :

- ✓ Les diagrammes
- ✓ Les formulaires de vérification ;
- ✓ La cartographie de processus ;
- ✓ Les schémas de cause à effets appelé également diagramme d'Ishikawa ou diagramme en arête de poisson. Il est également utilisé pour l'analyse des données.(44)

Le diagramme d'Ishikawa est utilisé comme outil d'identification des causes à un problème. Le diagramme Ishikawa est aussi fort utile pour tout autre type de réflexion fondée sur l'identification du cheminement causes effets.

Il se présente sous la forme d'arêtes de poissons en classant les causes par catégories. Les catégories sont inventoriées par les 5M : Matière, Matériel, Méthodes, Main d'œuvre, Milieu. Un sixième nommé « Mesure » peut-être utilisé dans certains cas pour mettre en avant les problèmes de fiabilité du système de mesure.

L'intérêt du diagramme d'Ishikawa est d'obtenir une vue globale et synthétique des problèmes et de faciliter l'identification des causes potentielles. Les causes potentielles sont en général recherchées en équipe en faisant un brainstorming.(63)

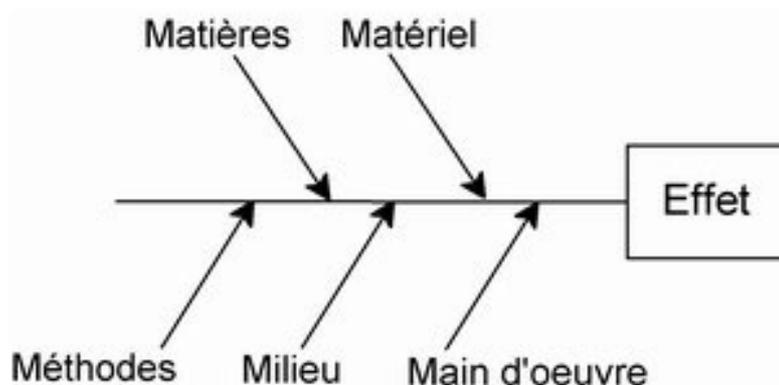


Figure 12 : Construction du diagramme d'Ishikawa(63)

✓ Le Brainstorming

A ces outils de collecte de données, on peut donc ajouter le brainstorming qui correspond à un déballage d'idées ou remue-méninges. L'intérêt est de démultiplier les idées via la réaction des autres membres du groupe. Il permet de recueillir des données.

Les règles à respecter sont :

- Penser librement
- Ne pas critiquer
- Enoncer chaque idée pour produire un maximum d'idées
- Rebondir sur les idées des autres
- Combiner les idées pour en créer une nouvelle(64,65)

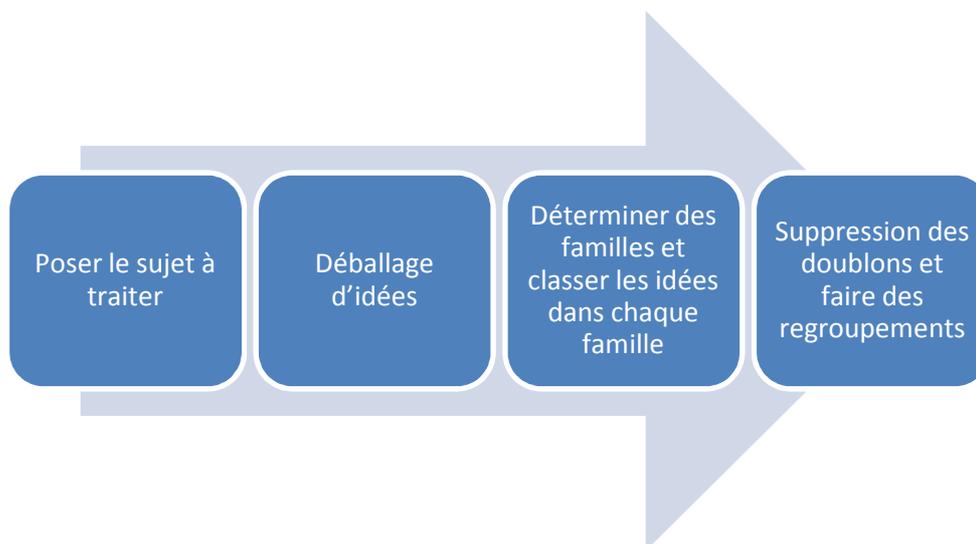


Figure 13 : Méthodologie du brainstorming (Schéma Original)

✓ Les 5 Pourquoi

On peut également ajouter aux outils de collecte de données les 5 Pourquoi qui est un outil permettant de remonter à la cause racine et donc d'identifier les dangers.

La méthode des 5 Pourquoi permet l'identification des causes racines d'un problème. En posant plusieurs fois la question « Pourquoi ? » au problème, on retire une à une les couches de symptômes qui mène aux causes racines. Bien que la méthode se nomme « Les 5 Pourquoi », il se peut que vous ayez à vous poser la question « Pourquoi ? » moins de 5 fois ou plus de 5 fois selon le problème.(66)

L'intérêt de cet outil est de ne pas se contenter des premiers problèmes soulevés. Il permet de remonter à la cause racine. Ce qui permettra de corriger le problème de manière plus efficace.

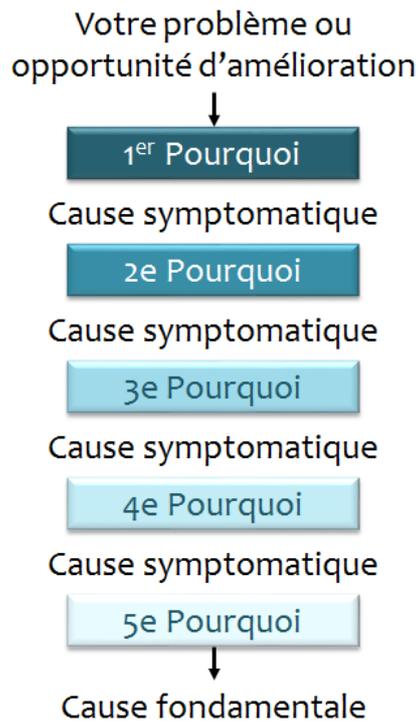


Figure 14 : L'objectif de l'utilisation des 5 Pourquoi(66)

✓ Le diagramme de Pareto

Pour les problèmes à causes multiples, un outil permet d'identifier les 20% des sources/causes qui créaient 80% des dommages/effets. C'est le diagramme de Pareto qui est un outil statistique, qui permet également d'estimer le risque.

Cet outil est mentionné dans l'ICH Q9 comme outil statistique complémentaire servant d'aide et de support à la gestion du risque qualité.(44)

C'est un outil simple à construire qui permet de cibler facilement les causes prioritaires pour gagner en efficacité dans la résolution des problèmes à causes multiples.

Pour élaborer le diagramme de Pareto, il faut valoriser en pourcentage le poids des causes, puis classer les causes par ordre décroissant, pour pouvoir déterminer les 20% de causes prioritaires.

A partir de données recueillies, on définit les catégories, puis :

- répartir les données dans les catégories,
- les catégories sont classées dans l'ordre décroissant,
- faire le total des données,
- calculer les pourcentages pour chaque catégorie : fréquence/total,
- calculer le pourcentage cumulé,
- déterminer une échelle adaptée pour tracer le graphique,
- placer les colonnes (les barres) sur le graphique, en commençant par la plus grande à gauche,
- lorsque les barres y sont toutes, tracer la courbe des pourcentages cumulés.(67)

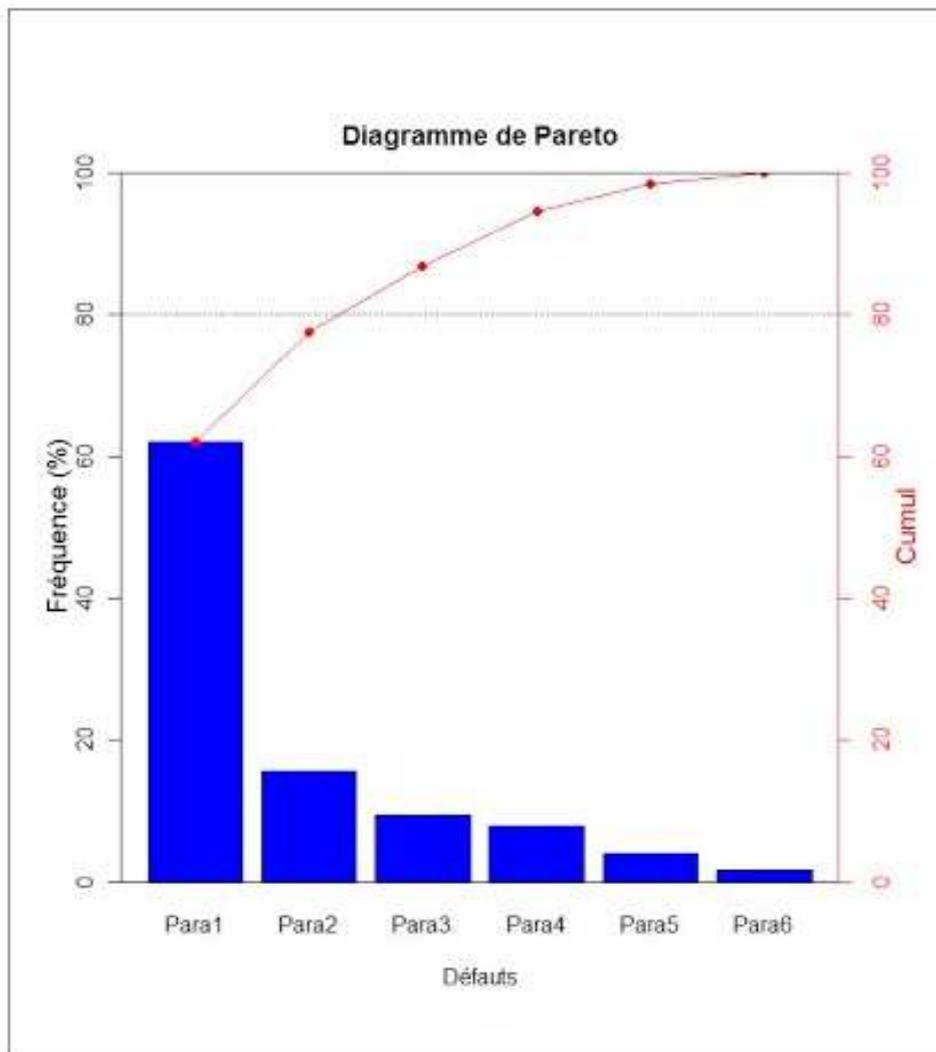


Figure 15 : Exemple de diagramme de Pareto(67)

5.1.3. Les outils d'analyse

L'analyse du risque permet une fois que les sources potentielles d'un dommage soient identifiées d'estimer la probabilité que ce dommage se produise. Cette estimation peut-être quantitative ou qualitative.

- ➔ le **diagramme d'Ishikawa** est utilisé pour obtenir une description qualitative d'une étendue du risque potentielle.
- ➔ Le **diagramme de Pareto** en plus de collecter des données et d'identifier les dommages/effets, permet de prendre en compte l'estimation quantitative du risque.

5.2. Les outils de management du risque

Les outils de management du risque ont une action transversale sur les différentes étapes de la gestion du risque. Les outils suivant peuvent aussi bien évaluer le risque mais également suivre les activités de maîtrise du risque mises en place.

5.2.1. Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)

Cette méthode permet d'évaluer les modes de défaillance potentielles des procédés et d'évaluer leurs effets sur les résultats et/ou la performance du produit. Elle s'appuie sur la connaissance des produits et des processus.

L'AMDE est une méthode inductive qui part des défaillances élémentaires des composants pour en déduire ce qui en résulte, donc à quelles situations il faut s'attendre.

Principe de L'AMDE :

- Point de départ : décomposition du système en composants.
- Étape 1 : recensement des modes de défaillance des composants.
- Étape 2 : effets et conséquences des modes de défaillance des composants.
- Sortie : risques découlant des défaillances des composants.(68)

5.2.2. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)

L'AMDE peut-être étendue pour intégrer la criticité des modes de défaillances, devenant ainsi l'AMDEC. La valeur de la criticité est le produit de la gravité, de la probabilité d'occurrence et de la détectabilité des conséquences.

Comme l'AMDE c'est une méthode d'analyse rigoureuse qui , suite à une analyse fonctionnelle, permet d'évaluer les risques afin de prévenir les défaillances ou d'en prévenir les effets.

L'AMDE(C) consiste à identifier et évaluer l'impact des défaillances des éléments du système sur celui-ci, ses fonctions et sur son environnement.

En amont de l'AMDE ou AMDEC proprement dite, une analyse fonctionnelle doit avoir été réalisée. L'analyse fonctionnelle du système décrit ce qu'on attend de lui. Cette description est essentielle pour donner du sens à l'analyse des dysfonctionnements. Il s'agit de savoir si les fonctionnements identifiés sont conformes aux exigences du système et produisent un résultat conforme aux spécifications du cahier des charges.

Les résultats de l'analyse fonctionnelle, de l'analyse des risques et éventuellement du retour d'expériences permettent de connaître précisément le système et son environnement. Il faut également déterminer comment et à quel fin l'AMDE(C) sera exploitée et définir les moyens nécessaires, l'organisation et les responsabilités associées.(69)

AMDEC a pour but d'optimiser la fiabilité d'un produit et d'un processus en prévenant l'apparition des risques, c'est à dire :

- Détecter les modes de défaillance à un stade précoce si possible dans la phase de conception, de développement et de planification et évaluer leurs effets
- Recenser les risques
- Hiérarchiser les risques par la détermination de leur criticité
- Mettre en œuvre des actions préventives pour les risques dépassant un seuil de criticité déterminé.(69)

L'AMDEC est donc une méthodologie assez rigide, et les enregistrements des AMDEC sont généralement réalisés dans des formes strictement définies. Ces feuilles de synthèse permettent de présenter les résultats et d'appuyer les prises de décision sur des données factuelles. Les feuilles d'enregistrement d'AMDEC ressemblent souvent à ceci :

AMDE				Existant					Actions correctives		Résultats			
Opération / fonction /pièce	Mode de défaillance	Cause	Effet	Plan de surveillance	D	F	G	IPR	Mesure préconisée	Etat	D'	F'	G'	IPR'

Tableau 3 : Exemple de feuilles d'enregistrement pour l'AMDEC(70)

D correspond à la détectabilité du risque

F correspond à la fréquence ou probabilité d'apparition du risque

G correspond à la gravité et ou sévérité du risque

IPR correspond à l'indice de priorité des risques ou $\text{risque} \times \text{détectabilité}$ ou $D \times F \times G$ ou criticité

La feuille d'enregistrement est divisé en plusieurs parties, elle se complète donc en plusieurs étapes.

- ➔ Tout d'abord on procède comme pour une étude AMDE en cherchant les différents modes de défaillance du système étudié, leurs causes et leurs effets.
- ➔ Puis on évalue l'efficacité du système de gestion du risque en place au moment de l'étude. Pour cela on regarde la détectabilité, la fréquence d'apparition et la gravité des conséquences de notre mode de défaillance. Plus les dommages seront facilement détectables, plus leur fréquence d'apparition sera faible et plus leur gravité sera faible , plus le système de gestion des risques sera efficace et le risque moins critique.

G, F et D vont donc permettre de coter le risque relatif à chaque mode de défaillance. Des cotations vont être établit pour chacun de ces trois paramètres. Avant de commencer la cotation, on définit les échelles. Il n'y en a pas d'absolue, c'est le groupe de travail ou le client qui décide. Grâce à ces trois paramètres on peut déterminer l'IPR qui correspond à l'indice de priorité des risques, qui sera l'indicateur de la criticité des risques mais également l'indicateur de l'efficacité du système de gestion des risques.(70)

→ En fonction des défauts du système de gestion des risques mis en exergue, des axes d'amélioration peuvent être mis en place à l'aide de CAPA, appelés dans le tableau « mesure préconisée».

En effet, si des modes de défaillance ont des IPR au-dessus du seuil de criticité préétablie par l'équipe ou le client, il faut décider d'actions qui vont permettre de baisser le niveau de criticité de ces modes de défaillances critiques. Pour diminuer la criticité on commence par essayer de diminuer G. Si c'est impossible, on essaiera de diminuer F. Sinon, on travaillera sur l'amélioration de la détectabilité (facteur D).(70)

→ Une fois les actions de maîtrise du risque mises en œuvre, il faut évaluer la criticité du risque résiduel IPR'. Si IPR' n'est pas supérieur au seuil de criticité, le risque résiduel est alors acceptable.(70)

En effet, suite aux mesures préconisées, il est essentiel d'évaluer le nouveau système de gestion des risques, pour cela on mesure la nouvelle détectabilité et la nouvelle fréquence d'apparition des dommages et on regarde si leur gravité a diminué. L'objectif étant de faire disparaître le mode de défaillance et à défaut de rendre le risque acceptable.

Pour réaliser ces étapes, il faut se poser une succession de questions regroupées dans le tableau suivant.

Identification du risque					Analyse du risque			Evaluation-Amélioration		
Fonction	Matériel	Mode de défaillance	Causes probables de la défaillance	Effets probables de la défaillance	Plan de surveillance	Gravité Ou Sévérité	Occurrence Ou Fréquence Ou Probabilité	Non détection	IPR	Actions pour diminuer le risque
		Qu'est-ce qui pourrait aller mal ?	Quelles pourraient être les causes ?	Quels pourraient être les effets ?	Comment faire pour voir ça ?	Quelle est la gravité relative des effets ?	Quelle est la probabilité relative d'apparition des causes ?	Quelle est l'efficacité relative des contrôles ?	Quelle est la priorité des points listés/des risques ?	

Tableau 4 : Les questions auxquelles L'AMDEC doit répondre (Tableau Originale)

Ce tableau représente les questions à se poser pour compléter une feuille d'enregistrement d'AMDEC. La rubrique «Fonction » et « Matériel » permettent de délimiter la portée de l'étude.

L'ensemble de questions permet d'identifier, d'analyser, d'évaluer les risques potentiels, puis de hiérarchiser les risques pour définir les axes d'amélioration prioritaires à mettre en œuvre.

Ce tableau montre que l'AMDEC est un outil permettant à la fois d'apprécier le risque et de le maîtriser.

5.2.3. Analyse préliminaire des risques (PHA)

L'analyse Préliminaires des Risques (Dangers) a été développée au début des années 1960 dans les domaines aéronautiques et militaires. Utilisée depuis dans de nombreuses industries, l'Union des Industries Chimiques (UIC) recommande son utilisation en France depuis le début des années 1980.

Méthode d'identification des risques *à priori* issue de la sûreté de fonctionnement. Elle s'appuie sur l'expérience et la connaissance d'un risque pour l'identifier et l'estimer.

Les objectifs apparentés à cette méthode sont :

- identifier les événements indésirables par processus de référence suivant leurs fonctions principales ;
- évaluer les événements indésirables suivant les deux composantes du risque (gravité et fréquence) ;
- hiérarchiser les événements redoutés en fonction de la criticité - Déterminer les actions prioritaires à mettre en place.(69)

Cette méthode est très couramment utilisée dans les premières étapes du développement d'un projet lorsque peu d'informations ou de détail ou de procédures opératoires sont disponibles ; ainsi, elle est souvent utilisée lors d'études préliminaires et précède d'autres analyses. En règle générale, les dangers identifiés dans l'analyse préliminaire des risques sont réévalués avec d'autres outils de gestion du risque.(44)

Cette méthode préliminaire d'analyse permet d'identifier des points critiques devant faire l'objet d'études plus détaillées. Elle permet ainsi de mettre en lumière les équipements ou installations qui peuvent nécessiter une étude plus fine menée grâce à des outils comme l'AMDEC, l'Analyse de risques et d'opérabilité (HAZOP) ou l'analyse par arbre des défaillances.(69)

Le PHA dresse une liste de dangers et de situations dangereuses typiques en considérant les caractéristiques suivantes:

- Matières premières, produits intermédiaires et finaux, et leur réactivité;
- Équipements utilisés;
- Plan d'aménagement du site et des équipements;
- Environnement = locaux;
- essais, entretien, activités humaines, etc.;
- Interfaces entre les diverses composantes du système.

Les dangers sont évalués au moyen d'une cote de classification tenant compte de la probabilité et de la gravité de chaque situation de danger. Cette cotation est utilisée pour hiérarchiser les risques et pour décider des mesures à mettre en place pour maîtriser le risque.

Bien que la technique PHA soit couramment utilisée dans les phases préliminaires de conception d'un projet, elle peut aussi être utilisée pour analyser les grandes installations déjà en exploitation ou pour hiérarchiser les dangers lorsque les circonstances empêchent l'utilisation de techniques plus élaborées.

Déroulement de la méthode :

- Sélectionner le système ou la fonction à étudier sur la base de la description fonctionnelle réalisée.
- Choisir un équipement ou produit pour ce système ou cette fonction.
- Pour cet équipement, considérer une première situation de dangers.
- Pour cette situation de dangers, envisager toutes les causes et les conséquences possibles.
- Pour un enchaînement cause-situation de danger-conséquences donné, identifier alors les barrières de sécurité existantes sur l'installation.
- Si le risque ainsi estimé est jugé inacceptable, formuler des propositions d'améliorations.

Reprendre ces étapes pour chaque danger potentiel.(71)

5.2.4. Arbres des défaillances (FTA= Fault Tree Analysis)

L'analyse par arbre des défaillances fut historiquement la première méthode mise au point en vue de procéder à un examen systématique des risques. Elle a été élaborée au début des années 1960 par la compagnie américaine Bell Téléphone et fut expérimentée pour l'évaluation de la sécurité des systèmes de tir de missiles.

L'analyse par arbre de défaillances est une méthode de type déductif, tous les autres outils de management du risque sont de type inductif. En effet, il s'agit, à partir d'un événement redouté défini *a priori*, de déterminer les enchaînements d'évènements ou combinaisons d'évènements pouvant finalement conduire à cet événement. Cette analyse permet de remonter de causes en causes jusqu'aux évènements de base susceptibles d'être à l'origine de l'évènement redouté.

Les liens entre les différents évènements identifiés sont réalisés grâce à des portes logiques (de type « ET » et « OU » par exemple). Cette méthode utilise une symbolique graphique particulière (pictogramme) qui permet de présenter les résultats dans une structure arborescente. Les conventions de présentation sont proposées dans la norme CEI 61025 :1990 « Analyse par Arbre de Panne (APP) ».(72)

Cette méthode permet de classer les causes d'un dysfonctionnement ou d'un problème en grandes familles, et de représenter les causes d'un dysfonctionnement ou d'un problème de façon claire et structurée.(71)

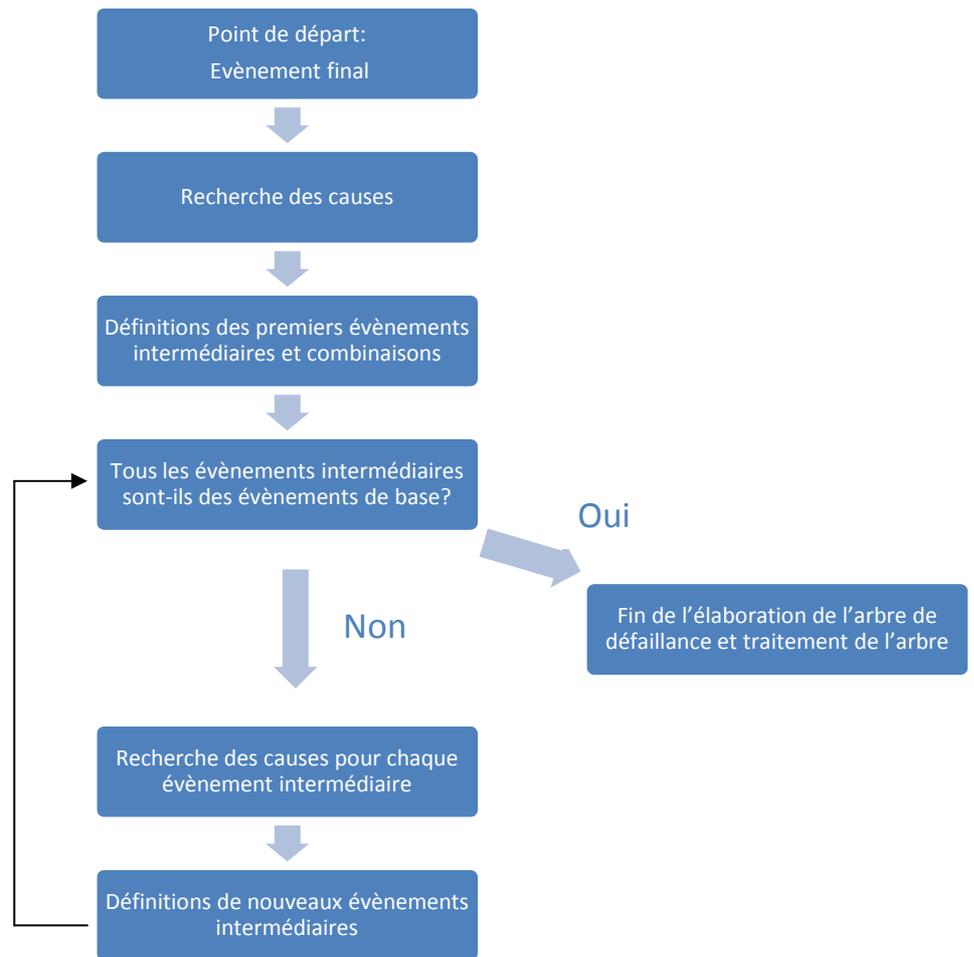


Figure 16 : Démarche pour l'élaboration d'un arbre des défaillances(71)

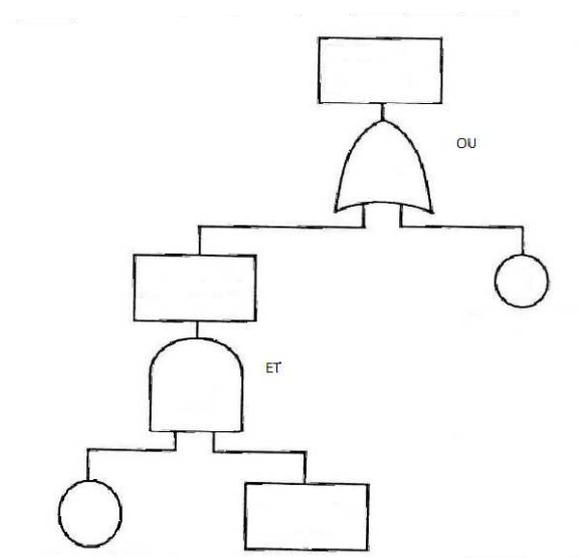


Figure 17 : Schéma d'un arbre des défaillances(71)

L'arbre très synthétique présenté ci-dessus, est destiné à montrer le principe de l'outil, mais n'utilise pas toute la symbolique recommandée par les promoteurs de la méthode.

Dans la symbolique :

- les rectangles correspondent aux faits permanents,
- les ronds indiquent des faits inhabituels ou événements de base qui ne se décomposent plus en événements plus fins, généralement représenté en bout d'arbre ces ronds sont couramment appelés les feuilles,
- les losanges (ou carrés sur pointe) marquent un événement insuffisamment approfondi et dont l'investigation doit être poursuivie donc différent d'un événement de base,
- les liaisons vérifiées sont traduites par des flèches pleines,
- les liaisons hypothétiques sont traduites par des pointillés.(73,74)

Le symbole du connecteur ET se distingue du symbole du connecteur OU par sa base droite, horizontale alors que l'autre est concave, bombé vers le haut. La différence entre ces deux symboles est donc visuellement assez discrète ; il est courant de la renforcer en ajoutant le signe de l'addition + dans le symbole OU et le signe de la multiplication. ou x dans le symbole ET.(73)

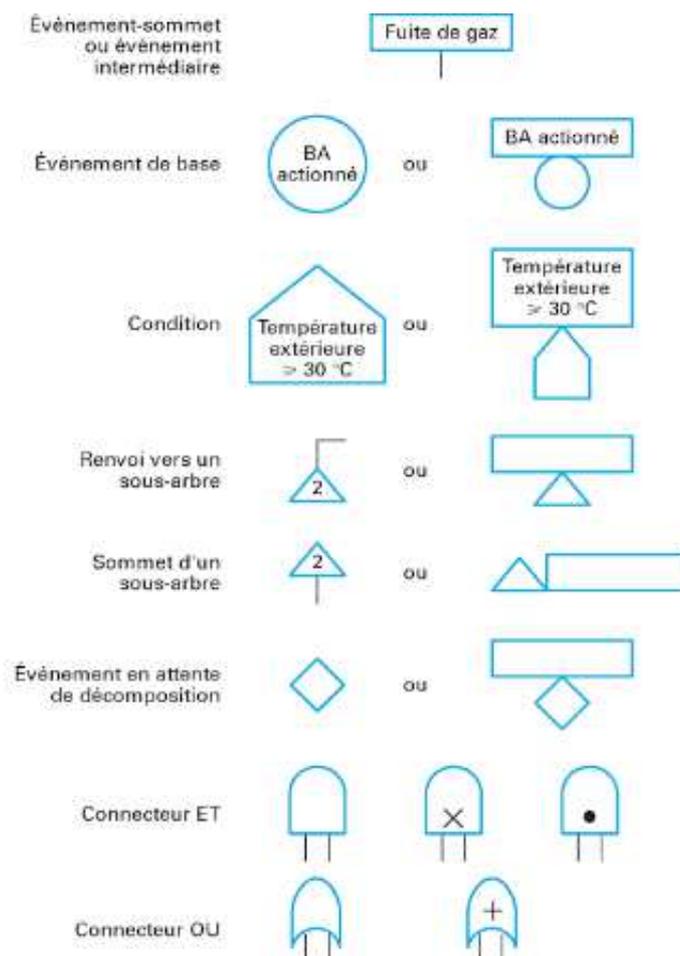


Figure 18 : Symboles normalisés CEI 61025 :1990 (72) pour la méthode des arbres des défaillances(73)

Cependant cette méthode doit mettre en œuvre au préalable des méthodes d'analyse des risques (HACCP, AMDEC). Ces outils permettent d'une part d'identifier les événements les plus graves qui pourront faire l'objet d'une analyse par arbre des défaillances et d'autre part, de faciliter la détermination des causes immédiates, nécessaires et suffisantes au niveau de l'élaboration de l'arbre.(71)

5.2.5. Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)

Tout a commencé dans les années 60, aux Etats Unis, lorsque la NASA et l'armée envisagent d'envoyer des hommes dans l'espace. Il fallait alors pouvoir garantir la sécurité des aliments des astronautes sans avoir pour autant à détruire les produits pour les analyser. Cette première ébauche de la méthode HACCP, a été créée par Mr Bauman.(75)

L'assurance de la salubrité des aliments reste l'application principale de l'HACCP comme en témoigne la norme ISO 22000 : 2005 (76) Systèmes de management de la sécurité des denrées alimentaires -- Exigences pour tout organisme appartenant à la chaîne alimentaire. Cette norme internationale s'appuie sur la démarche HACCP et s'adresse à toutes les entreprises de la filière alimentaire (producteurs, transformateurs, distributeurs), mais aussi toutes les industries connexes de l'emballage, du transport, de la nutrition animale, du nettoyage et de la désinfection, de fabrication d'équipements, etc.(77), (78)

La méthodologie HACCP est donc appliquée au produit en tant que tel mais également à chaque segment de la chaîne d'approvisionnement et de valeur, (depuis la matière première jusqu'au produit fini) et à tous les dangers possibles (micro)biologiques, chimiques et physiques.(79)

Cette méthode est destinée à évaluer les dangers potentiels d'un processus et à établir des systèmes de maîtrise axés sur la prévention plutôt que sur des contrôles a posteriori du produit fini.

Les objectifs de cette méthode sont :

- Identifier des risques spécifiques
- Déterminer les mesures à adopter
- Maîtriser le processus
- Mettre en place des systèmes de surveillance(69,75)

Pour atteindre ces objectifs, la méthode HACCP doit suivre 12 étapes constituées de 5 étapes préliminaires et de 7 principes.

Les 5 premières étapes de l'HACCP sont :

- constituer une équipe,
- décrire le produit
- identifier l'utilisation attendue du produit,
- construire un diagramme de fabrication avec toutes les étapes du processus
- vérifier sur place que le diagramme de fabrication soit conforme à la réalité.(75)

Puis lorsque ce premier travail est effectué on peut mettre en place les 7 principes qui composent le HACCP :

- Mener une analyse des dangers et identifier les mesures préventives pour chaque étape du processus ;
- Déterminer les points de contrôle critiques CCP ;
- Etablir les limites critiques ;
- Créer un système de surveillance des points de contrôle critiques ;
- Elaborer l'action corrective à entreprendre lorsque la surveillance montre que les points de contrôle critiques ne sont plus maîtrisés ;
- Etablir un système de vérification de l'efficacité du fonctionnement du système HACCP ;
- Mettre en place un système d'enregistrement.(1)

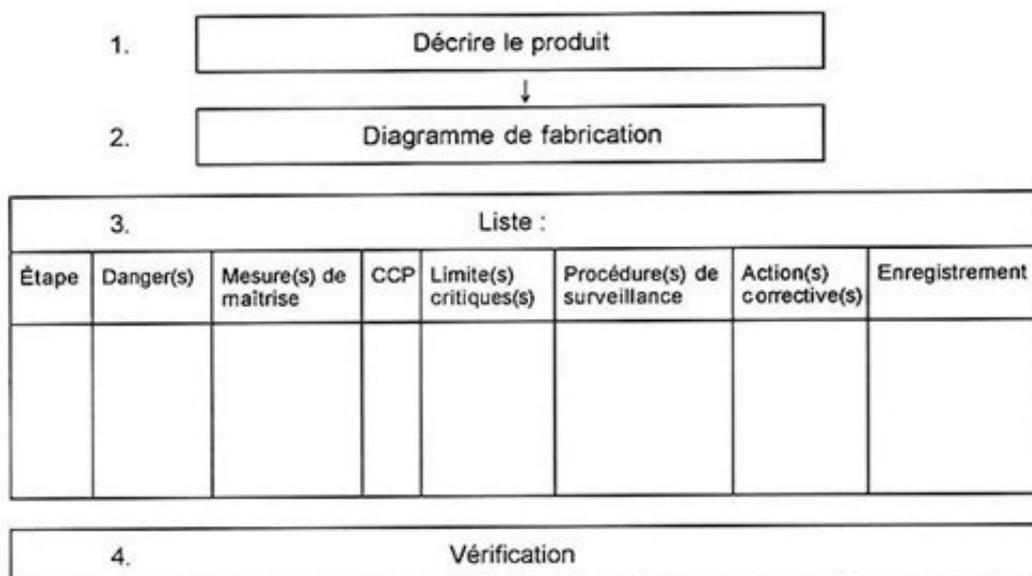


Figure 19 : Exemple de tableau de bord HACCP(75)

5.2.6. Analyse de risques et d'opérabilité (HAZOP)

La méthode HAZOP, pour HAZard OPerability, a été développée en 1965 en Grande-Bretagne par la société ICI (Imperial chemical industries), elle était conçue comme une technique et s'adressait particulièrement à la phase d'ingénierie de détail de nouvelles installations chimiques ou pétrochimiques. Elle a depuis été adaptée dans différents secteurs d'activité. Considérant de manière systématique les dérives des paramètres d'une installation en vue d'en identifier les causes et les conséquences, cette méthode est particulièrement utile pour l'examen de systèmes thermo-hydrauliques.

Méthodologie :

Une équipe de travail doit-être constituée, elle doit connaître et maîtriser le système appelé « nœud » et ses installations « ligne » ou « maille ».

Une fois l'équipe constituée elle doit générer des dérives potentielles par l'association de mots-clés à chaque paramètre pouvant interagir sur la sécurité du système. La dérive est constituée de la combinaison du mot-clé et du paramètre. L'équipe fixe la liste des dérives plausibles issues des différentes combinaisons pour déclencher l'analyse des causes et des conséquences potentielles de ces dérives.

Type de déviation	Mot-guide	Exemples d'interprétation
Négative	Ne pas faire	Aucune partie de l'intention n'est remplie
Modification quantitative	Plus	Augmentation quantitative
	Moins	Diminution quantitative
Modification qualitative	En plus de	Présence d'impuretés – Exécution simultanée d'une autre opération / étape
	Partie de	Une partie seulement de l'intention est réalisée
Substitution	Inverse	S'applique à l'inversion de l'écoulement dans les canalisations ou à l'inversion des réactions chimiques
	Autre que	Un résultat différent de l'intention originale est obtenu
Temps	Plus tôt	Un événement se produit avant l'heure prévue
	Plus tard	Un événement se produit après l'heure prévue
Ordre séquence	Avant	Un événement se produit trop tôt dans une séquence
	Après	Un événement se produit trop tard dans une séquence

Tableau 5 : Exemples de mots-clés pour l'HAZOP contenu dans la norme CEI 61882 :2016 (75),(80)

Puis l'équipe procède à une identification des méthodes et des outils de détection et de prévention de ces dérives.

L'équipe de travail émet des recommandations d'actions correctives à mettre en œuvre en cas d'apparition de la dérive, ou des recommandations d'actions d'amélioration à mettre en place sur les outils et/ou méthodes de prévention déjà existants.

L'équipe de travail génère toutes les dérives crédibles possibles de la ligne/maille jusqu'à épuisement des risques, identifie les causes, conséquences, moyens de détection et de prévention de chaque dérive émet ses recommandations.

L'équipe de travail procède ainsi pour chaque ligne/maille de chaque nœud identifié.(81)

Afin de faciliter la lecture et l'enregistrement des informations, les résultats de cette analyse sont généralement repris sous la forme d'un tableau.

Date :								
Ligne ou équipement :								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
N°	Mot clé	Paramètre	Causes	Conséquences	Détection	Sécurités existantes	Propositions d'amélioration	Observation

Tableau 6 : Exemple de tableau pour l'HAZOP(75)

Différence entre l'HAZOP et l'AMDEC :

L'application de la méthode HAZOP présente des similitudes avec l'application de la méthode AMDEC. Cependant, l'HAZOP mettra en évidence les dérives au niveau des installations, sans évaluation de criticité et donnera des recommandations d'élimination de la cause, l'AMDEC sera centrée sur les défaillances des composants d'un système, avec évaluation et recherche des actions correctives en fonction d'un indice de priorité des risques.

5.2.7. Classement et filtration des risques-« Risk Ranking and filtering »

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

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

Il décompose le risque en composantes dans des scénarios de risque complexes. Pour cela il utilise un ensemble de facteurs de risque et de critères d'évaluation.

Son objectif est de fournir un moyen de hiérarchiser et de filtrer les risques en évaluant les composantes du risque par rapport aux critères fixés.

Méthodologie :

- Définir la question relative au risque et la portée du système à évaluer

Il est important que la portée de l'étude soit définie avec soin. L'intérêt de cette méthode est de filtrer les sous-thèmes qui n'ont qu'un faible impact sur le risque et qui n'ont qu'un faible intérêt dans le contrôle du risque. Ainsi on diminue l'étendue du système à évaluer pour répondre à la question liée au risque. Plus on réduit la portée de l'étude tôt dans l'évaluation du risque est plus on diminue le travail inutile. La filtration des sous-thèmes peut-être réalisée grâce à une matrice des effets.

- Une équipe d'expert pluridisciplinaire définit les thèmes et les sous thèmes pouvant être source du risque.

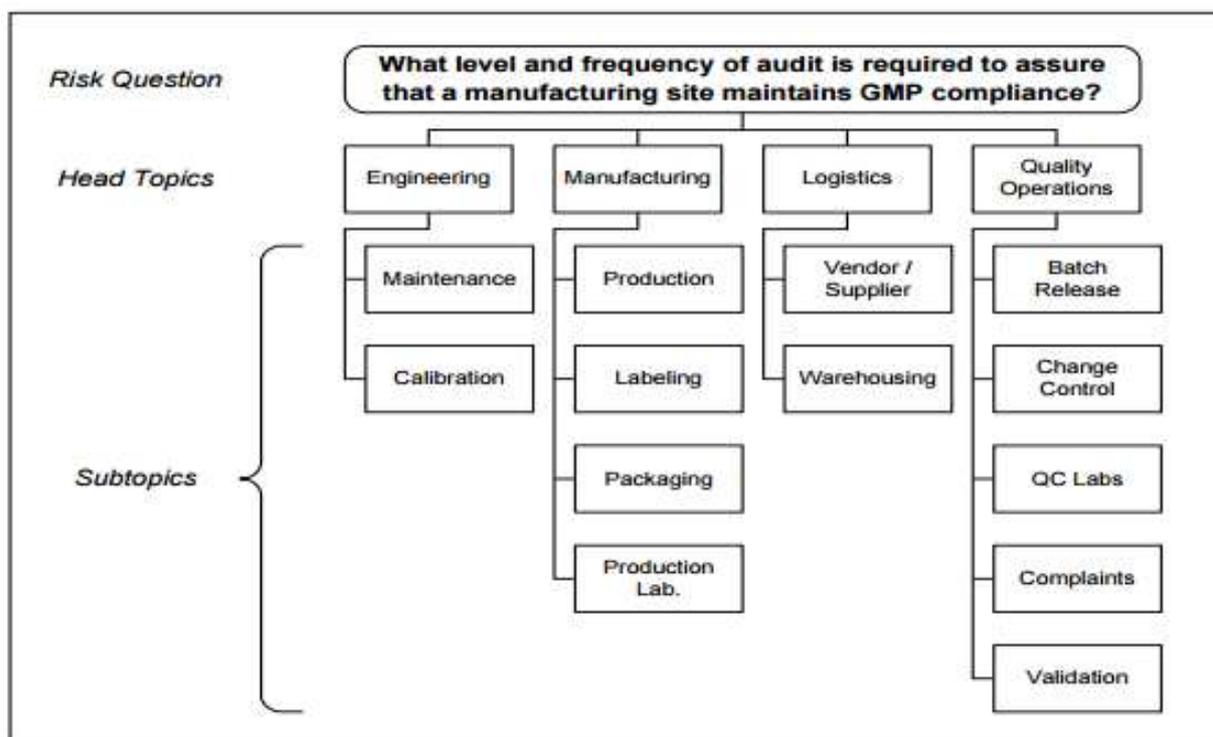


Figure 20 : exemple de question liée au risque, de thèmes et sous-thèmes pouvant être source du risque.(82)

Les thèmes et sous-thèmes sont les sources de risque qui seront évaluées puis notées.

Les thèmes et sous-thèmes pour de nombreuses opérations de qualité sont établies dans les procédures internes, les publications réglementaires, les plans d'activité existants ou encore dans les méthodes de contrôle de la performance.

Un bon point de départ pour définir les thèmes et les sous-thèmes sont également les 5M qu'on retrouve dans le diagramme d'ISHIKAWA.

Les sous-thèmes peuvent être décomposés en composantes du risque de plus en plus détaillées. Bien que ces niveaux supplémentaires offrent une plus grande précision, ils ont également l'inconvénient de demander plus d'efforts. Les équipes doivent faire des compromis entre les détails et la précision en fonction du temps et des ressources. Le niveau de détail approprié est une question de jugement qui dépend de l'expertise et / ou de la quantité de ressources disponibles pour la gestion des risques ainsi que de la nature de la situation à laquelle il est appliqué.

Attention il ne faut pas fournir plus d'effort pour évaluer le risque que pour le contrôler.

- Etablissement des critères d'évaluation des composantes du risque. Les composantes du risque correspondant aux thèmes et sous-thèmes.

Une fois les principales composantes du risque classées par thèmes et sous-thèmes, les critères d'évaluation doivent être établis.

Au minimum, les critères d'évaluation doivent porter sur la probabilité et la gravité des différents scénarios pouvant générer le risque. Ces scénarios étant représentés par les thèmes et les sous-thèmes ou composantes du risque.

En effet, les critères d'évaluation doivent combler l'écart entre les composantes du risque et la question des risques. En répondant à la question suivante: «Comment pouvons-nous évaluer la contribution individuelle d'un composant au risque global? »

Comme avec tous aspects de l'évaluation des risques, le niveau de détail des critères d'évaluation doivent être équilibrés avec le niveau d'effort requis pour appuyer les évaluations.

Lorsque qu'on a que deux critères d'évaluation soit la probabilité et la gravité, le modèle porte le nom de « matrice des risques ».

Severity \ Probability	<i>Low</i>	<i>Medium</i>	<i>High</i>
<i>High potential impact to product quality.</i>	Medium Risk	High Risk	High Risk
<i>Medium potential impact to product quality.</i>	Medium Risk	Medium Risk	High Risk
<i>Low potential impact to product quality.</i>	Low Risk	Low Risk	Medium Risk

Tableau 7 : Exemple de matrice des risques(82)

S'il y a plus de deux critères d'évaluation, on parle d'évaluation multi-facteur.

Souvent des critères supplémentaires sont développés afin de clarifier ou justifier la probabilité globale du risque ou sa gravité. La probabilité de survenue du risque peut inclure des critères relatifs à la capacité de détection d'une déviation ou d'un défaut. Ces critères peuvent également inclure les coûts dus au risque, les ressources requises pour contrôler le risque...

- Cotation du risque à partir des critères d'évaluation des composantes du risque

Après que les critères d'évaluation soient définis, un modèle de notation peut être développé permettant d'incorporer tous les critères pour obtenir un seul «score» pour le risque. En général, les modèles de notation utilisent la multiplication ou l'addition pour calculer le risque global.

Très souvent, les critères sont pondérés basée sur l'importance d'un critère pour le risque global.

Il existe différents modèles de notation.

- ✓ **La matrice des risques** qui ne requière pas de calcul. C'est un excellent modèle visuel, facile de compréhension mais qui ne doit pas avoir plus de deux critères.

✓ **Système de notation + /-**

Le système de notation+ / - fournit une gamme numérique centrée sur zéro pour chacun des critères. Les plages sont normalisées, d'un côté du zéro les valeurs représente un risque plus élevé et du coté opposé au zéro les valeurs représentent un risque plus faible. Les scores attribués à chaque critère sont additionnés pour obtenir le score du risque global.

<i>Criteria</i>	<i>Scoring Range</i>	<i>Actual Score</i>
Potential for Patient Harm	-10 to +10	+5
Level of Non-conformances	-3 to +3	-2
Ability to Detect Deviations	-5 to +5	+3
Adequacy of Staffing Levels	-3 to +3	-1
TOTAL SCORE (Range: -21 to +21)		+5

Tableau 8 : Exemple de modèle de notation en utilisant le système de notation +/- (82)

✓ **Schéma multiplicatif de multi-Facteurs**

Un schéma multiplicatif fournit des plages numériques pour les différents critères et multiplie ou divise les scores individuels pour obtenir un score de risque global.

<i>Criteria</i>	<i>Scoring Range</i>	<i>Actual Score</i>
Potential for Patient Harm	0 to 10	5
Level of Nonconformances	0 to 3	2
Ability to Detect Deviations	0 to 5	1
Adequacy of Staffing Levels	0 to 3	2
TOTAL SCORE (Range: 0 to 450)		20

Tableau 9: Exemple de modèle de notation en utilisant le Schéma Multiplicatif (82)

✓ **Régime pondérée**

Le système de notation pondéré attribue une pondération à chaque critère. La pondération peut être définie comme un pourcentage ou come une valeur dans une plage définit pour chaque critère.

Pour obtenir le score du risque global soit on ajoute ou soit on fait la moyenne des scores pondérés des critères.

<i>Criteria</i>	<i>Actual Score</i>	<i>Weight</i>	<i>Weighted Score</i>
Potential for Patient Harm	5	60%	3
Level of Non-conformances	6	15%	0.9
Ability to Detect Deviations	2	25%	0.5
Adequacy of Staffing Levels	5	10%	0.5
TOTAL SCORE (1 to 10)			4.9

Tableau 10 : Exemple de modèle de notation en utilisant le régime pondéré (82)

- Le risque a été noté pour chacun des systèmes étudiés, on obtient un classement numérique des risques. C'est pourquoi il faut ranger ces risques avant de les filtrer. On peut faire un rangement par site, par processus, par produits...Ce rangement dépend de la question de départ liée au risque.
- Puis on contrôle le risque en filtrant

Le filtrage consiste à définir le champ d'application de la gestion des risques. L'objectif est de réduire le contrôle des systèmes à faible risque et d'accroître le contrôle pour les systèmes à risque élevé.

Le filtrage nécessite une définition consensuelle des seuils d'intervention.

<i>Overall Site Risk Score</i>	<i>Action</i>
Greater than 7	Audit performed annually
3 – 7, inclusive	Audit performed once every two (2) years
Less than 3	Internal Audit not needed

Tableau 11 : Exemple de seuils d'action(82)

Le filtrage peut également servir à réduire la portée de l'étude par l'élimination des composantes ayant des critères d'évaluation à faible risque.

- Trouver des méthodes d'atténuation du risque et réévaluation du risque

En plus de fournir une plus grande attention aux zones à haut risque, la méthode classement et filtration des risques, peut également fournir un moyen d'évaluer les options d'atténuation du risque.

Les équipes peuvent identifier les options d'atténuation qui auront l'impact le plus bénéfique pour l'ensemble du risque et ils peuvent réévaluer les résultats grâce au modèle de notation définit. Toujours faire attention à la possibilité d'apparition de nouveaux risques dus à la maîtrise du risque de départ.

- Réévaluer que les étapes de contrôle sont en adéquation avec le risque et que le risque résiduel est toujours acceptable.
- Méthode qui peut servir de puissant outil de communication sur les risques.(82)

Chacun des outils de management du risque venant d'être présentés ont leurs avantages et leurs inconvénients. J'ai donc choisi de les regrouper dans un tableau pour les comparer et faciliter ainsi le choix de ces outils en fonction de la situation de risque à analyser et à maîtriser.

Outils	Avantages	Inconvénients
AMDEC	<ul style="list-style-type: none"> - aide à la hiérarchisation des risques et des actions ; - facile à utiliser ; - très efficace par la mise en commun de l'expérience et de la compétence de chaque participant du groupe de travail. 	<ul style="list-style-type: none"> - coûts d'utilisation trop élevés ; - lourdeur d'application car sa réalisation exige un travail souvent important et fastidieux ; - la gravité est parfois difficile à évaluer, et pose des problèmes quand il s'agit de sécurité ; - la méthode peut être réalisée seulement par le personnel qui possède de l'expérience et de la compétence.
PHA Analyse préliminaire des risques	<ul style="list-style-type: none"> - flexibilité de l'outil : conçu pour analyser les risques d'un système, cet outil est opérationnel pour les processus organisationnels ; - identification des risques ; - aide au choix des actions de prévention ; - hiérarchisation des risques (aide à la décision) ; - utile si une méthode plus spécifique n'est pas possible ; - pour des études préliminaires lorsqu'on a peu d'informations ; - permet un examen relativement rapide des situations dangereuses sur des installations. 	<ul style="list-style-type: none"> - difficulté de quantification de la criticité ; - doit être suivie d'une autre méthode.
HACCP Analyse des risques et maîtrise des points critiques	<ul style="list-style-type: none"> - étude approfondie du processus ; - hiérarchisation des actions et des risques ; - adapté aux processus organisationnels et facile à mettre en œuvre sous réserve que la description du processus ait été faite en amont ; - permet de déterminer des actions de réduction de risques. 	<ul style="list-style-type: none"> - définition du périmètre de l'étude ; - description du processus ; - notion de points critiques ; - évaluation de la fréquence et de la gravité, quantification des risques peut-être difficile ; - surveillance des points de contrôle critiques ; - vérification de l'efficacité des actions.
FTA Arbres de défaillance	<ul style="list-style-type: none"> - met en évidence la cause principale ; - résout complètement le problème et n'en entraîne pas d'autres ; - permet d'évaluer l'impact de facteurs multiples sur un problème donné ; - permet de considérer des combinaisons d'événements ; - permet de déterminer les priorités pour la prévention d'accidents potentiels. 	<ul style="list-style-type: none"> - mettre en œuvre au préalable des méthodes d'analyse des risques.
HAZOP Analyse de risques et d'opérabilité	<ul style="list-style-type: none"> - évite entre autres de considérer, tous les modes de défaillances possibles pour chacun des composants ; - permet une analyse de risque simplifiée ; - réalisation de l'étude au sein d'un groupe de travail rassemblant différents métiers : sécurité, ingénierie, exploitation, maintenance... - méthode d'analyse systématique liée aux installations avec circuits fluides ; - contribution au respect des normes en matière de sécurité ; - principe simple ; - méthode systémique ; - méthode pluridisciplinaire ; - large domaine d'application. 	<ul style="list-style-type: none"> - permet difficilement d'analyser les événements résultant de la combinaison simultanée de plusieurs défaillances ; - difficile d'affecter un mot clé à une portion bien délimitée du système à étudier si problème d'interconnexions entre les lignes ; - difficilement réalisable sur un nouveau système ; - difficile d'établir une liste exhaustive des causes de dérives potentielles, notamment dans les systèmes transverses ; - consommation de temps ; - méthode uniquement qualitative ; - exigeante.
Classement et filtration des risques Risk Ranking and filtering	<ul style="list-style-type: none"> - accepte un haut degré de complexité ; - flexible pour tout type de risque ; - extensible pour inclure de multiples facteurs de risque ; - peut être utilisé avec différents systèmes d'évaluation quantitative et qualitative du risque. 	<ul style="list-style-type: none"> - peut nécessiter des efforts importants dans l'établissement des facteurs/critères de risques et dans l'évaluation des risques ; - décomposer le risque en composants ; - les résultats peuvent être difficiles à corréler directement avec le risque absolu.

Tableau 12 : Tableau comparatif des outils de management du risque (Tableau Original)

4. De l'audit des systèmes de management à l'outil du Système Qualité Pharmaceutique

1. L'audit à travers la Norme ISO 19011

L'ISO 19011 :2011 définit l'audit comme « un processus méthodique, indépendant et documenté permettant d'obtenir des preuves d'audit et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits. »(83)

Les preuves d'audit étant des « enregistrements, énoncés de faits ou d'autres informations pertinents pour les critères d'audit et vérifiables ».(22,83)

Les critères d'audit étant un « ensemble de politiques, procédures ou exigences utilisées comme référence vis-à-vis de laquelle les preuves d'audit sont comparées ».(22,83)

La norme ISO 19011:2011, Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management, a été élaborée par le comité technique ISO/TC 176, *Management de la qualité et assurance de la qualité, sous-comité SC 3, Techniques de soutien*. Comité qui a rédigé également la famille de normes ISO 9000 vu précédemment. Cette deuxième édition annule et remplace la première (ISO 19011:2002), qui a fait l'objet d'une révision technique.(83)

1.1. L'ISO 19011 :2002

L'ISO 19011:2002 a permis de fournir des lignes directrices non seulement pour la conduite d'audits, internes et externes, de systèmes de management, mais aussi pour la gestion de programmes d'audits. Un processus pour l'évaluation des auditeurs et des responsables d'équipe d'audit est également décrit.

La norme ISO 19011 :2002 a remplacé six normes plus anciennes l'ISO 10011-1 Audit, l'ISO 10011-2 Critères de qualification pour les auditeurs de systèmes qualité et l'ISO 10011-3 Gestion des programmes d'audit, de la famille ISO 9000 (qualité), ainsi que les normes ISO 14010, ISO 14011, ISO 14012 de la famille ISO 14000 (environnement). Elle a ainsi complété la série ISO 9000 fondamentale, comprenant les normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004 qui avaient été révisées en décembre 2000.(84)

Depuis que la première édition de la Norme internationale ISO 19011 a été publiée en 2002, un certain nombre de nouvelles normes sur les systèmes de management a été publié. Le résultat est que maintenant il y a un besoin de prendre en considération un domaine d'application plus étendu d'audit du système de management. L'ISO 19011 :2002 ne s'intéressait qu'aux systèmes de management de la qualité et environnemental, celle de 2011 s'applique à l'ensemble des systèmes de management (santé et sécurité, risque, sécurité des denrées alimentaire, etc...).(83)

1.2. L'ISO 19011 :2011

1.2.1. L'ISO 19011 :2011 intègre de nouveaux concepts

- La norme ISO 19011 :2011 devient la norme d'audit commune à tous les systèmes de management.
Les lignes directrices fournies dans ISO 19011 :2011 se veulent flexibles. En effet, l'utilisation de ces lignes directrices peut varier selon la taille, le niveau de maturité du système de management de l'organisme, la nature et la complexité de l'organisme à auditer, ainsi que selon les objectifs et le champ des audits à réaliser.(83)
- Autre changement majeure entre les deux versions de l'ISO 19011 c'est l'intégration du concept de risque dans la norme ISO 19011 :2011. Cette norme introduit le concept de risque dans l'audit des systèmes de management. L'approche adoptée se rapporte à la fois au risque que le processus d'audit n'atteint pas ses objectifs et à l'éventualité que l'audit influe sur les activités et les processus de l'audité. Cette approche ne fournit aucune ligne directrice spécifique concernant le processus de gestion des risques d'un organisme, mais reconnaît que les organismes peuvent concentrer l'effort d'audit sur des questions importantes pour le système de management.(85)
- La compétence de l'équipe d'audit et de l'auditeur est également plus explicitement reconnue par rapport à la version de 2002. En effet cette Norme internationale cible les utilisateurs comme les auditeurs, les responsables d'équipes d'audit, les responsables du management de programmes d'audit, les organisations mettant en œuvre des systèmes de management, ainsi que les organisations ayant besoin de conduire des audits de leurs systèmes à des fins contractuelles ou réglementaires. Elle donne également des lignes directrices sur l'évaluation de la compétence des personnes impliquées dans le processus d'audit, y compris le ou la responsable du management du programme d'audit, les auditeurs et les équipes d'audit.(83)
- La confidentialité a également été ajoutée comme nouveau principe dans l'ISO 19011 :2011.(83)

1.2.2. Constitution de l'ISO 19011 :2011

Cette norme est constituée de 7 chapitres :

- Domaine d'application
- Références normatives
- Termes et définitions
- Principe de l'audit
- Management d'un programme d'audit
- Réalisation d'un audit
- Compétence et évaluation des auditeurs

Le programme d'audit est défini dans la Norme internationale ISO 19011:2011 par des « dispositions relatives à un ensemble d'un ou plusieurs audits planifié pour une durée spécifique

et dirigé dans un but spécifique >>, un audit étant planifié par la description des activités et des dispositions nécessaires pour réaliser l'audit.(83)

Le programme d'audit pourra préciser pour chaque audit :

- l'objectif de l'audit ;
- les critères d'audit : référence vis à vis de laquelle la vérification est réalisée (référentiel, politique, procédures, exigences contractuelles...);
- le champ de l'audit : étendue et limites de l'audit (lieux, secteurs, unités, activités, postes de travail ou processus de l'organisme à auditer ainsi que la période de temps couverte par l'audit) ;
- les dates prévues ;
- les responsabilités (responsable d'audit et autres membres de l'équipe d'audit).(83)

1.2.3. Domaine d'application de l'ISO 19011 :2011

Le domaine d'application de l'ISO 19011 :2011 concerne les audits internes et les audits externes.

Audit interne	Audit externe	
	Audit des fournisseurs	Audit de tierce partie
Parfois appelé audit de 1 ^{re} partie	Parfois appelé audit de 2 ^e partie	À des fins légales, réglementaires et similaires Pour certification (voir également les exigences spécifiées dans l'ISO/CEI 17021:2011)

Tableau 13 : Domaine d'application de la Norme internationale ISO 19011:2011 et sa relation avec l'ISO/CEI 17021 :2011(83)

Les audits internes, parfois appelés audits de première partie, sont réalisés par ou pour le compte de l'organisme lui-même, pour la revue de direction et d'autres besoins et peuvent servir de base à l'auto déclaration de conformité de l'organisme. Dans de nombreux cas et en particulier pour les petits organismes, l'indépendance peut être démontrée par l'absence de responsabilité vis-à-vis de l'activité à auditer, ou de divergence et de conflit d'intérêt.(85)

Les audits externes comprennent les audits de seconde et de tierce partie. Les audits de seconde partie sont réalisés par des parties ayant un intérêt à l'égard de l'organisme, comme les clients ou d'autres personnes agissant en leur nom, on y retrouve les audits des fournisseurs. Les audits de tierce partie sont réalisés par des organismes d'audit indépendants, tels que les autorités de réglementation ou les organismes qui octroient l'enregistrement ou la certification.(85)

En 2006, l'ISO CASCO (Comité pour l'évaluation de la conformité) a élaboré l'ISO/CEI 17021 spécifiant des exigences applicables à la certification par tierce partie des systèmes de management. Cette norme était fondée partiellement sur les lignes directrices contenues dans la première édition de l'ISO 19011.

La deuxième édition de l'ISO/CEI 17021, publiée en 2011, a été étendue afin de transformer les lignes directrices proposées dans la Norme internationale ISO 19011 :2011 en exigences concernant les audits de certification du système de management.(85)

L'ISO 19011:2011 est applicable à tous les organismes qui doivent réaliser des audits internes ou externes de systèmes de management ou manager un programme d'audit. L'ISO 19011:2011 peut, en principe, s'appliquer à d'autres types d'audits, à condition toutefois d'accorder une attention toute particulière aux compétences spécifiques requises.(83)

2. L'audit outil du Système Qualité Pharmaceutique

2.1. Place de l'audit dans l'ICH Q10

C'est à compter de l'intégration de l'ICH Q10 dans la partie III des BPF(29) que l'audit a pris toute son ampleur dans ces dernières. L'audit est un outil qui intervient dans les points clés de l'ICH Q10 repris dans les chapitres 1, 2 et 7 du guide des BPF.

En effet, nous retrouvons le terme « audit » dans les parties suivantes de l'ICH Q10 :

- *Système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit* qui correspond à la partie 3.2.1, l'audit faisant partie des retours faits sur la qualité des produits ;
- *Système d'actions correctives et préventives (CAPA)* qui correspond à la partie 3.2.2. A la suite d'écarts à des audits les actions préventives et correctives sont décidées et mises en place ;

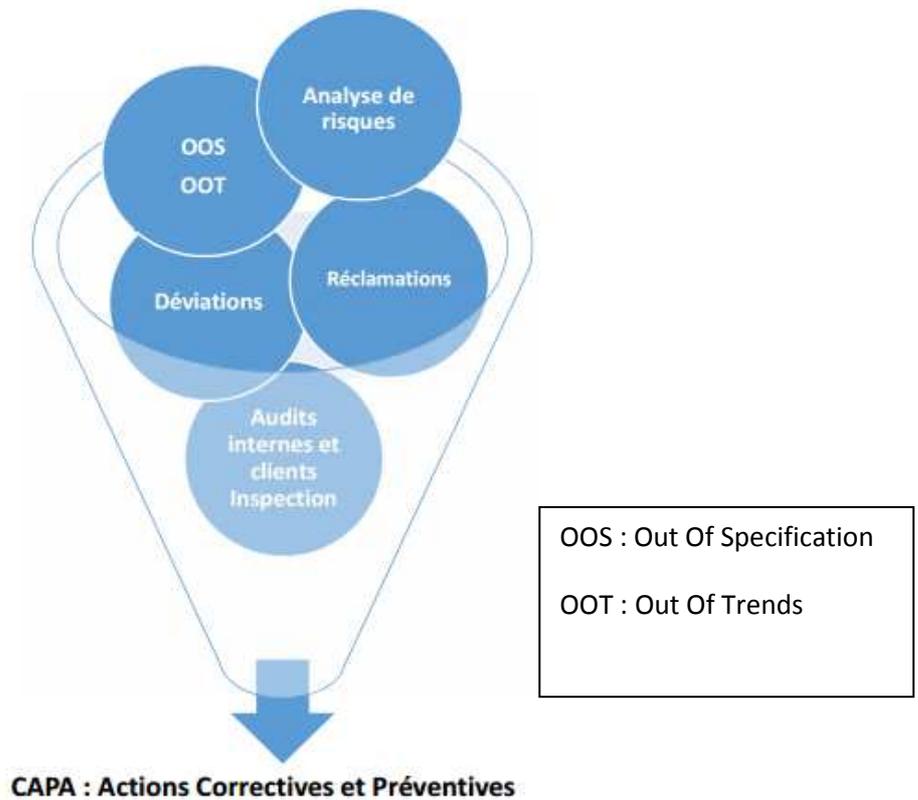


Figure 21 : Sources d'actions CAPA(86)

- **Revue de la direction sur la performance du procédé et la qualité du produit** qui correspond à la partie 3.2.4 et en 4.1 *Revue de la direction du système qualité pharmaceutique*. Les revues de direction doivent inclure les résultats d'audits permettant de revoir de manière périodique le système de qualité pharmaceutique, ce qui inclut les audits clients et internes ;
- **Gestion des activités sous-traitées et des composants achetés** qui correspond à la partie 2.7. Les audits permettant d'évaluer le sous-traitant d'une opération ou de sélectionner un fournisseur, en passant par l'évaluation de l'aptitude et les compétences du sous-traitant à exercer l'activité ou à fournir les composants. L'intégration de l'ICH Q10 au guide des BPF a renforcé l'obligation de contrôle des fournisseurs, l'audit étant un outil essentiel à leur évaluation.(34)

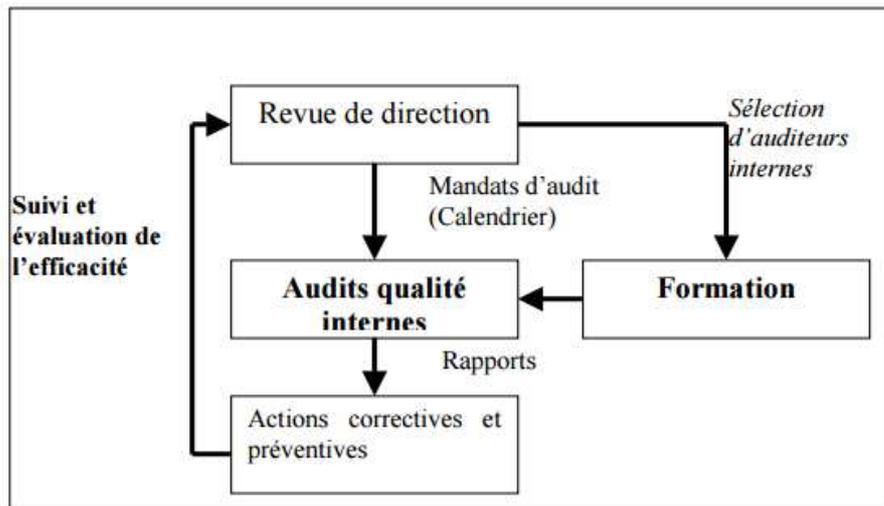


Figure 22 : Cycle de l'audit interne dans un système de Management de la Qualité

2.2. Intégration de la gestion des risques aux audits

L'audit est un outil permettant *l'amélioration continue du système qualité pharmaceutique*. Ce dernier devant intégrer la gestion des risques à son système. En effet dans les BPF, le chapitre 1 « système Qualité Pharmaceutique » contient un sous-chapitre intitulé « gestion du risque Qualité » et il est précisé dans l'ICH Q9 que « *La gestion du risque qualité est un processus qui repose sur des décisions scientifiques et pratiques lorsqu'elle est intégrée à des systèmes qualité* »(44)

Il est donc cohérent d'intégrer la gestion des risque à ses audits.

De plus l'ICH Q9 « *s'applique aussi aux autorités réglementaires dans les domaines de l'évaluation pharmaceutique de la partie qualité des dossiers d'autorisation de mise sur le marché, des inspections BPF et du traitement des suspicions de défauts qualité.* »(1),(44)

Les autorités intégrant de plus en plus la gestion des risques à leurs inspections réglementaires, il paraît essentiel de l'inclure dans ses audits qu'ils soient internes ou externes.

L'audit est donc un outil du système qualité pharmaceutique, ce dernier comprend les activités externalisées qui doivent donc comme les autres processus intégrer la gestion du risque qualité.

De plus, l'audit permet l'amélioration continue du système qualité pharmaceutique. Les audits des fournisseurs permettent de les intégrer au système de management qualité du client qui organise ces audits.

Il est donc cohérent d'intégrer à ses audits fournisseurs la gestion du risque.

3. Comment mener un Audit ?

3.1. Les différents types d'audit

Pour commencer il faut déterminer le type d'audit à réaliser qui est fonction de l'objectif de l'audit.

En fonction du périmètre et des objectifs de l'audit, il existe différents types d'audits :

- L'**audit produit** qui consiste à auditer les caractéristiques du produit ou du service par rapport à un cahier des charges par exemple.
- L'**audit processus** qui consiste à auditer l'intégralité d'un processus ainsi que les interfaces entre ce processus et le ou les processus en amonts et en aval (clients/fournisseurs internes).
- L'**audit système** qui consiste à auditer le fonctionnement de chaque processus, les interfaces entre tous les processus et le fonctionnement global du système.(87)

3.2. Déroulement d'un audit

L'audit est le premier outil d'amélioration des performances.

Un audit est un examen destiné à évaluer une situation donnée par rapport à des exigences internes (procédures...) ou externes (cahier des charges clients, norme, réglementation...). Un audit sert à évaluer la conformité à ces exigences, l'efficacité des dispositions en place et à détecter des pistes d'amélioration.(88)

L'efficacité de l'audit repose sur quatre fondamentaux :

- o le programme d'audit ;
- o la compétence des auditeurs ;
- o les enregistrements qui font suite à la réalisation de l'audit ou preuves d'audit ;
- o la perception de l'audit par les audités.

Les auditeurs doivent s'assurer que l'organisme audité travaille selon le schéma du PDCA. Les auditeurs doivent aussi pratiquer le PDCA dans leurs propres activités d'auditeurs. Ils doivent planifier, réaliser l'audit, conclure et générer de l'amélioration. (89)

Quel que soit le type d'audit, son déroulement suit toujours le même schéma :

- Déclenchement de l'audit : établissement du premier contact avec l'audité, détermination de la faisabilité de l'audit
- Préparation des activités d'audit ce qui correspond à la planification de l'audit.
- Réalisation des activités d'audit
 - ✓ Une réunion d'ouverture durant laquelle on va rappeler ou indiquer le facteur déclenchant, le référentiel, l'objectif et le champ de l'audit, ainsi que valider avec les audités le déroulement de l'audit pour vérifier s'il est applicable ou non.

- ✓ Une visite du site, les entretiens et l'étude des documents sans ordre définit
- ✓ Une réunion de synthèse entre les auditeurs
- ✓ Une réunion de clôture contenant la présentation de la synthèse, les éléments principaux, les remerciements et le délai pour la réception du rapport
- Préparation et diffusion du rapport d'audit
- Clôture de l'audit
- Réalisation du suivi d'audit, vérifier que les axes d'amélioration ont été mis en place et de manière correcte.(85)



Figure 23 : Cycle du déroulement d'un Audit(90)

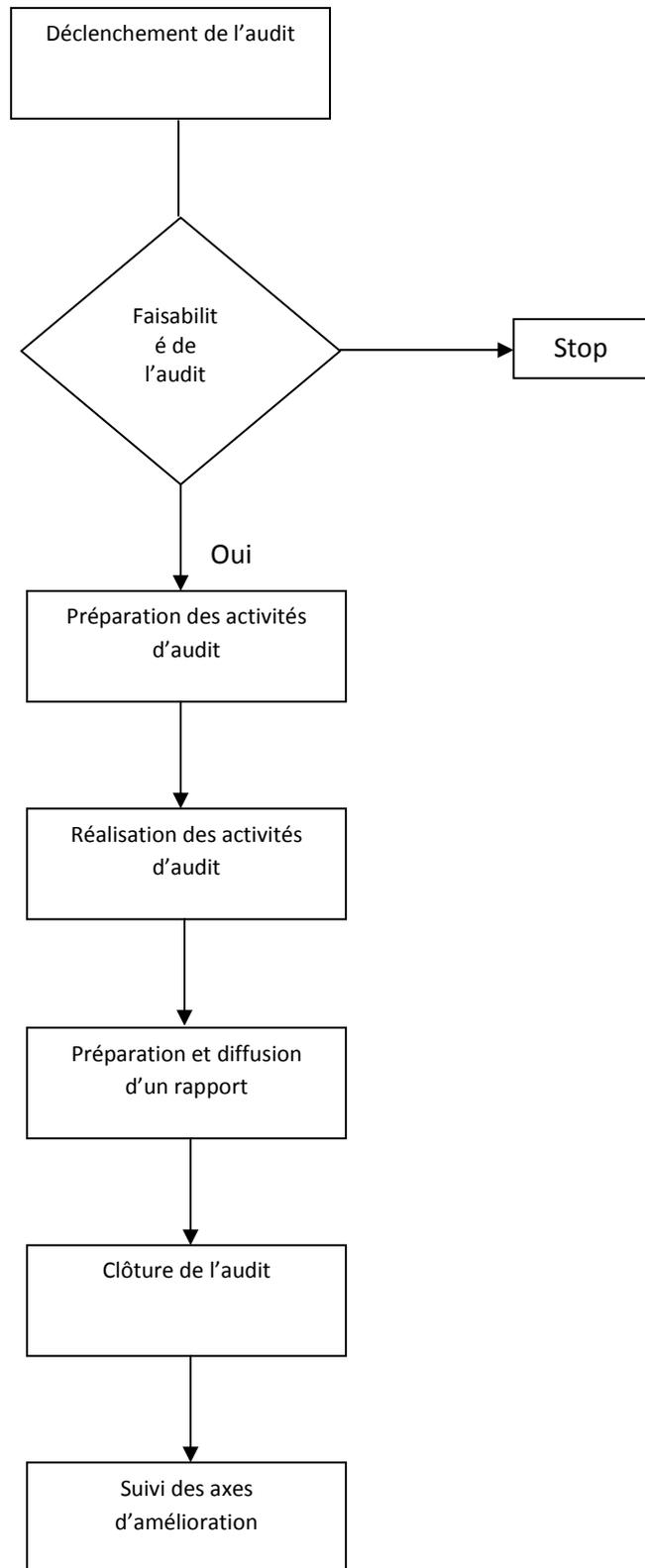


Figure 24 : Logigramme des différentes étapes d'un audit (Schéma Original)

5. Etablissement d'une nouvelle méthodologie de grille d'audit pour le suivi des fournisseurs de substances actives en intégrant la gestion des risques.

1. Comparaison entre Audit et Gestion des risques.

Les risques sont des événements futurs incertains qui pourraient influencer l'atteinte des stratégies de l'entreprise, ses objectifs opérationnels et de conformité. La gestion des risques est donc le processus par lequel les risques sont évalués en utilisant une approche systématique qui identifie et organise par priorité les risques, et qui ensuite met en place les stratégies pour atténuer les risques.

Il est vrai qu'il y a une certaine complémentarité entre l'audit et la gestion des risques : management au niveau de l'identification des risques encourus par l'entreprise et leurs confrontations, mais il existe aussi certaines différences entre les deux.

	Audit	Gestion des risques
Risques visés	Risques de dysfonctionnements : transgressions des règles, désordres et inefficacité.	Risques purs, aléatoires, accidents
Traitement de ces risques	Identification, démonstration, recommandation.	Identification, résolution.
Référentiel	Contrôle interne, pratiques d'organisation, communément adoptées.	Coûts/bénéfices : les probabilités et la gravité des risques.
Degré	2ème : s'assurer que les responsables maîtrisent leurs risques.	1er : détecte et traite les risques.

Tableau 14 : Comparaison entre l'Audit et la gestion des risques(91)

On a vu précédemment que le Chapitre 5 « Production » du guide des BPF, oblige à réaliser des audits chez les fabricants et les distributeurs de substances actives, de plus les excipients et les fournisseurs d'excipients doivent faire l'objet de contrôle appropriés. L'objectif étant de vérifier la conformité aux exigences BPF et BPD pour les substances actives et la conformité aux exigences adéquates des BPF pour les excipients. Les audits doivent permettre de réduire les risques liés à la qualité des substances actives et les excipients et fournisseurs d'excipients doivent être contrôlés sur la base des résultats obtenus lors d'une évaluation formalisée des risques qualité.

Les contrats doivent donc permettre au donneur d'ordre d'auditer les conditions dans lesquelles les produits sont fabriqués afin de contrôler l'application des bonnes pratiques de fabrication ainsi que des techniques et spécifications décrites dans les dossiers d'enregistrement des produits confiés au sous-traitant. De même, la documentation relative aux opérations attribuées peut être vérifiée.

2. Comment intégrer à ses audits fournisseurs de substances actives, la gestion des risques ?

Pour cela, il faut repartir de la méthodologie de gestion des risques :

- Définition du problème ou de la question liée au risque
- Collecte de données sur la performance actuelle du processus
- Analyse des données
- Mise en place CAPA
- Contrôle et suivi : des actions mises en place, des risques connus et du processus

La gestion du risque aura pour objectif de déterminer le champ d'application de l'audit en collectant des données et d'analyser ces données pour proposer la priorisation des actions à mettre en œuvre pour maîtriser les risques.

2.1. Etape de préparation de l'audit



Figure 25 : Cycle du déroulement d'un Audit étape « Préparation audit » (90)

Suite au déclenchement de l'audit, et après vérification de la faisabilité de l'audit, la préparation des activités d'audit peuvent commencer.

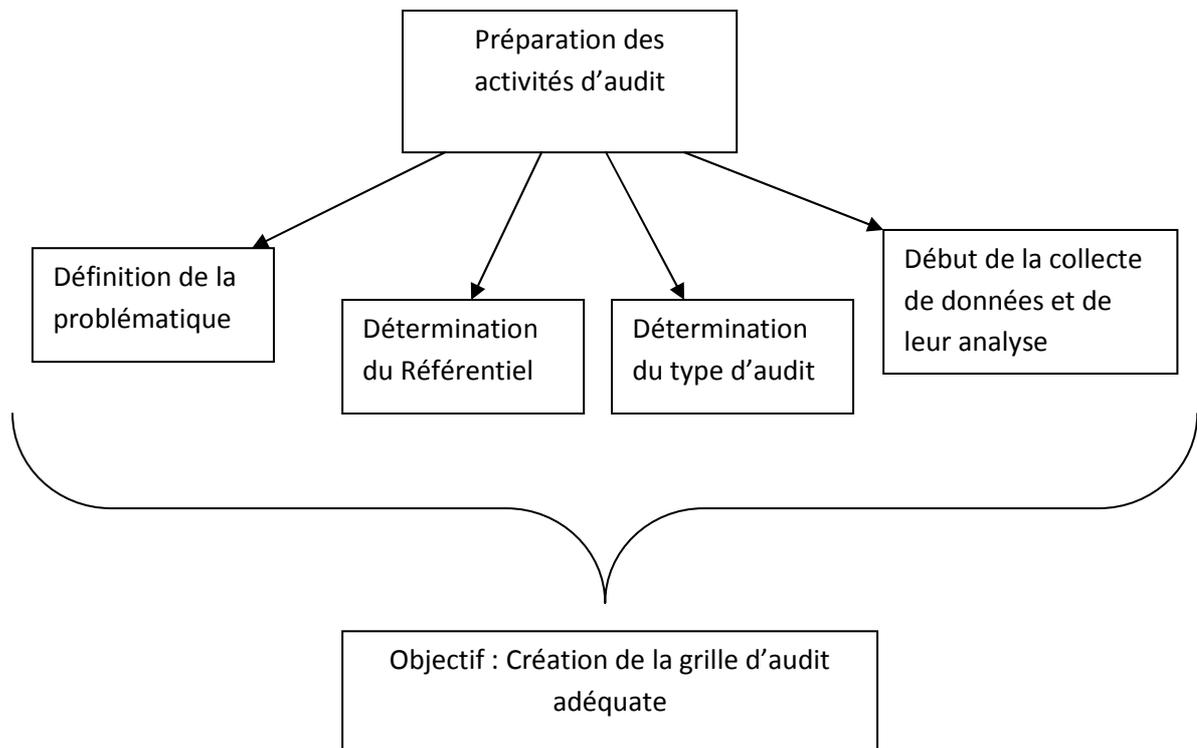


Figure 26 : Les différents éléments permettant de préparer les activités d'audit (Schéma Original)

Ne pas oublier que nous sommes à l'étape de PRÉPARATION de l'audit qui est une étape essentielle avant la réalisation de l'audit, nous permettant de créer la grille d'audit.

Il faut prendre connaissance des activités et des problématiques associées.

Le fournisseur : Qui est-il ? Que fournit-il ? Quel est le contrat ? Sa position vis-à-vis de l'entreprise, son historique. Quelle est l'organisation de l'approvisionnement ? Qui fait quoi au niveau du processus ?

Quels sont les problèmes rencontrés : nature, gravité, fréquences, causes possibles. Quels sont les points critiques et les risques importants ? Dans quels mesures sont ils maîtrisés ?[39]

2.1.1. Définition du problème ou de la question liée au risque

Dans le cadre d'un audit relatif aux BPF partiel ou complet, le suivi des fournisseurs est à la fois une bonne pratique et une exigence réglementaire. Il est de la responsabilité du client de s'assurer de la conformité des processus de fabrication réalisés chez le sous-traitant, même si c'est seulement pour certaines opérations de fabrication.

Dans le cadre de cette thèse, il est souhaitable de créer un questionnaire le plus global possible pour être adaptable à diverse situation.

La question qui suit a été choisie pour la construction du questionnaire :

Est-ce que le site de fabrication de la substance active répond aux exigences BPF actuelles ?

Le risque associé est que le client reçoive une substance active non conforme aux BPF en vigueur.

L'audit des fabricants de substances actives est une obligation réglementaire retrouvée dans les BPF. Le choix ne s'est pas porté sur les excipients car seuls les excipients jugés critiques à la suite d'une analyse de risque doivent être audités, de plus la grille pour les substances actives peut être utilisée pour des excipients ainsi que pour des articles de conditionnement. De plus cette question permet de créer une grille faisant référence à un grand nombre de chapitres des BPF.

Dans notre cas nous n'avons pas un problème dû à une déviation ou à une réclamation. Le QOCCP n'est alors pas applicable dans la définition de notre problème.

2.1.2. Détermination du référentiel

Une fois la problématique établie il faut se placer dans le référentiel par rapport auquel on choisit de réaliser l'audit.

Dans notre cas on souhaite être conforme aux BPF en vigueur, il faut également tenir compte des exigences législatives et normatives au regard des fonctions du fournisseur et du contrat.

Pour les substances actives on prendra notamment en compte les BPF française relative aux substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments issues de la partie II du guide européen des BPF des médicaments à usage humain et vétérinaire, issues elles-mêmes du guide ICH Q7a élaboré par la Conférence Internationale d'Harmonisation.(36)

Il faut également prendre en compte le dossier d'enregistrement qui fournit les engagements à respecter sur la ou les substance(s) active(s) contenue(s) dans le produit fini.

Dans notre cas il faut prendre en compte notamment les notions de contamination croisée et de traçabilité que l'on retrouve Chapitre 5 des BPF« production », et dans la partie II des BPF relatives aux substances actives, partie « Fabricants sous contrat », « *tous les fabricants sous contrat (y compris les laboratoires) doivent être en conformité avec les BPF définies dans ces bonnes pratiques. Un soin particulier doit être apporté à la prévention de la contamination croisée et au maintien de la traçabilité.* »(1)

2.1.3. Détermination du type d'Audit

C'est un audit du processus de fabrication qui doit être mené pour répondre à notre question liée au risque. En effet, on audite le processus de fabrication ainsi que son interface avec l'Assurance Qualité et le Laboratoire de Contrôle. On intègre également les processus en amonts comme les fournisseurs de starting material ou encore la logistique avec les conditions de stockage et de transport.

2.1.4. Collecte de données sur la performance actuelle du processus

La collecte de données va permettre d'identifier les causes potentielles de non-conformité de la substance active aux BPF. Ce qui permet d'accès les questions de la grille d'audit en fonction des différents cas de figure.

Le diagramme d'Ishikawa semble être l'outil de collecte de données le plus approprié pour répondre à notre problématique.

Il permet en plus de collecter des données de définir le champ d'application de notre audit, car il permet d'obtenir une description qualitative de l'étendue du risque potentiel.

- **méthodes** (procédures à jour, à disposition, connues et appliquées) ;
- **main d'œuvre** (personnel compétent, habilité, sensibilisé, ...) ;
- **matériel** (moyens disponibles et entretenus) ;
- **milieu** (propice à la conformité du produit / service) ;
- **matière** (contrôlée, conforme, ...).

Le diagramme de Pareto est utilisé avec des méthodes d'analyses telles que les arbres de défaillances car ils sont intéressants dans le cas de problèmes à causes multiples. Ils sont adéquats dans le cadre d'une réclamation ou pour trouver la ou les causes à une déviation et trouver des solutions pour rendre le risque acceptable.

Pour répondre à notre problématique, on doit chercher à être conforme à 100% aux BPF, le diagramme de Pareto nous permettrait de connaître les causes les plus fréquentes de la non-conformité de la substance active aux BPF.

2.2. Analyse des données et outils permettant la mise en place de CAPA

Le choix d'outils spécifiques de gestion du risque dépend du cas considéré et de son contexte. Ces outils permettent par exemple d'évaluer l'importance des défauts de qualité ou d'évaluer la maîtrise des risques par la mise en place de CAPA qui fait suite à un premier audit.

AMDE permet d'identifier le risque mais pas vraiment de l'estimer. Hors à la suite d'un audit il faut prioriser les actions correctives et préventives à mettre en place grâce à l'estimation de la criticité de chaque risque.

De même l'HAZOP mettra en évidence les dérives au niveau des installations sans évaluation de la criticité. De plus l'HAZOP est surtout utilisé pour les installations et donc moins applicable aux processus.

Les arbres de défaillance n'évalue pas la criticité des risques mais permet de trouver les causes ou les combinaisons de causes pouvant amener à la défaillance. C'est une méthode qui serait intéressante à mettre en place à la suite d'un audit ou à la suite d'une enquête relative à une déviation ou une non-conformité.

On cherche donc une méthode permettant d'estimer la criticité de chaque risque, plusieurs outils possibles :

- Analyse préliminaire des risques (PHA)
- AMDEC
- HACCP
- Classement et filtration des risques « Risk Ranking and filtering »

2.2.1. L'Analyses préliminaire des risques

L'Analyse préliminaire des risques peut-être intéressante en amont de la construction de la grille, en effet cette méthode permettrait de réduire le domaine d'application de l'audit grâce à l'expérience et à la connaissance de dangers potentiels existant pour la substance active et ainsi de cibler l'audit sur des points critiques devant faire l'objet d'études plus détaillées. Cet outil serait donc intéressant pour filtrer les thèmes et les sous-thèmes de la méthode Risk Ranking and Filtering.

Ce travail demande une connaissance approfondie de la substance active concernée par l'audit. Il faut alors se poser un certain nombre de question relative à la substance active pour orienter son audit :

- La substance active est-elle à la pharmacopée européenne ?
- Quel est le type de fabrication de la substance active (Fabrication chimique, issue de sources animales, extraite de sources végétales, extraits de plantes utilisés comme substance active, composé de plantes broyées ou pulvérisées, biotechnologie ou fermentation classique) ?
- Cette substance active a-t-elle des conditions de stockage particulières de température et d'humidité ?
- Les matières premières entrant dans le procédé de fabrication de la substance active doivent-elles être stockées dans des conditions de température ou d'humidité particulières ?
- Les caractéristiques physico-chimiques de la substance active sont-elles critiques ? Si oui lesquelles ?
- Le fabricant de la substance active fabrique-t-il également les matières premières entrant dans le procédé de fabrication de la substance active ? Si non un système de gestion de l'état des lots de matières premières est-il en place et comment fonctionne-t-il ? Si non, quel est le système d'évaluation des fournisseurs pour ces matières premières et sont-elles achetées chez des fournisseurs approuvés par l'unité qualité ? Quelle est l'adresse de ces fournisseurs ?
- Cette substance active nécessite elle des conditions spéciales de transport et de stockage ?
- La substance active a-t-elle dans son dossier d'enregistrement une spécification de pureté microbiologique ?

- La substance active ou ses intermédiaires sont-ils reconditionnés ou retraités par une autre entreprise ? Si oui pour tous les lots ?
- Quelle est la durée de stabilité de la substance active est-elle supérieure à 2 ans ? si non les trois premiers lots de production commercialisés sont-ils inclus dans le programme de surveillance de la stabilité ?
- La substance active a-t-elle une faible durée de conservation c'est-à-dire inférieure ou égale à 1 an et demande donc des contrôles de stabilité plus réguliers ?
- La substance active a-t-elle une date de péremption ou de recontrôle ?
- Est-ce que la matière première qui entre dans le procédé de fabrication de la substance active ou de ses intermédiaires est une matière première qui a été préalablement fractionnée en vue d'une utilisation ultérieure ?
- Des équipements de protection supplémentaire pour la tête, le visage, les mains et les bras sont-ils nécessaires pour protéger la substance active et les intermédiaires ?
- Depuis quand le sous-traitant fabrique cette substance active ? Est-ce un procédé de synthèse décrit dans la bibliographie ? Y a-t-il des risques associés à ce procédé ?
- Est-ce un procédé avec beaucoup d'intermédiaire ?
- Y a-t-il des polymorphismes pour ce produit ? Si oui quel est le risque de transformation du produit ? Probabilité ? fréquence ?
- Est-ce une molécule chirale ?
- L'étendue de la Particle Size Distribution(PSD) est-elle étroite ? Si oui quel est le risque de ne pas s'y conformer ?
- La substance active présente elle des étapes critiques dans son procédé ?
- La substance active ou ses intermédiaires ont-ils un risque important de dégradation ?
- La substance active ou les intermédiaires présente-ils des spécifications microbiologiques ? quelles mesures sont mises en place pour éviter les contaminations microbiologiques ? Combien de non-conformités y a-t-il eu dues à une contamination microbiologique pour cette substance active et ses intermédiaires ? et quelles solutions ont été trouvées pour y remédier ?
- La substance active sera elle utilisée dans un procédé de fabrication d'un médicament stérile ?
- La substance active présente elle une haute activité pharmacologique ou toxique, ou est-elle de nature infectieuse ? Si oui quelles mesures sont prises ?
- Comment est maîtrisée l'étape de purification ?

Ces questions permettent de centrer l'audit sur les points critiques, et chacune d'entre elles pourrait faire l'objet d'une étude comme dans le tableau qui suit.

Le tableau 14 prend l'exemple du travail à effectuer à partir de la question «Comment est maîtrisée l'étape de purification ?».

Cette étude permet de rendre compte de l'importance de cette question car la non maîtrise de la purification à une gravité potentielle importante sur la sécurité du patient.

Sous-système ou fonction	Phase	Élément dangereux	Evènement causant la situation dangereuse	Situation dangereuse	Evènement causant l'accident potentiel	Accident potentiel	Conséquences	Gravité	Mesures préventives	Application des mesures
Fabrication de la substance active	Purification	Purifier par filtration	Non élimination du contaminant	Substance active non purifiée	Filtre percé	Intégration d'une substance active non purifiée dans le produit fini	Risque de mise en danger du patient	Très grave	Vérifier les filtres de manière régulière et contrôler la substance active après la purification	Veille de l'unité qualité

Tableau 15 : Exemple de tableau d'analyse préliminaire de risques (Tableau Original)

2.2.2. Classement et filtration des risques « Risk Ranking and Filtering »

Une fois qu'on connaît mieux la substance active on peut établir le domaine d'application de l'audit grâce à l'outil: Classement et filtration des risques « Risk Ranking and filtering ».

L'application du « Risk Ranking and Filtering » aux audits fournisseurs se déroule par la mise en œuvre des étapes de la méthodologie suivante :

- Identifier les éléments à hiérarchiser entre eux,
- Définir les traitements de risques à appliquer selon le résultat de leur hiérarchisation,
- Identifier les critères à combiner et les formuler sous forme de questions fermées,
- Construire la matrice,
- Pondérer les critères les uns par rapport aux autres,
- Définir le niveau d'acceptabilité théorique,
- Coter chaque élément.[73]

On commence donc par identifier les éléments à hiérarchiser entre eux, pour cela on peut coupler la méthode au diagramme d'ISHIKAWA, il en ressort le diagramme ci-après. Grâce à l'expérience ou à la mise en place d'outils complémentaires comme l'Analyse préliminaire de risques on peut filtrer des thèmes ou sous-thèmes pour restreindre l'étendue de l'audit.

On peut alors découper sa grille d'audit en fonction des thèmes et des sous-thèmes présentés ci-dessous.

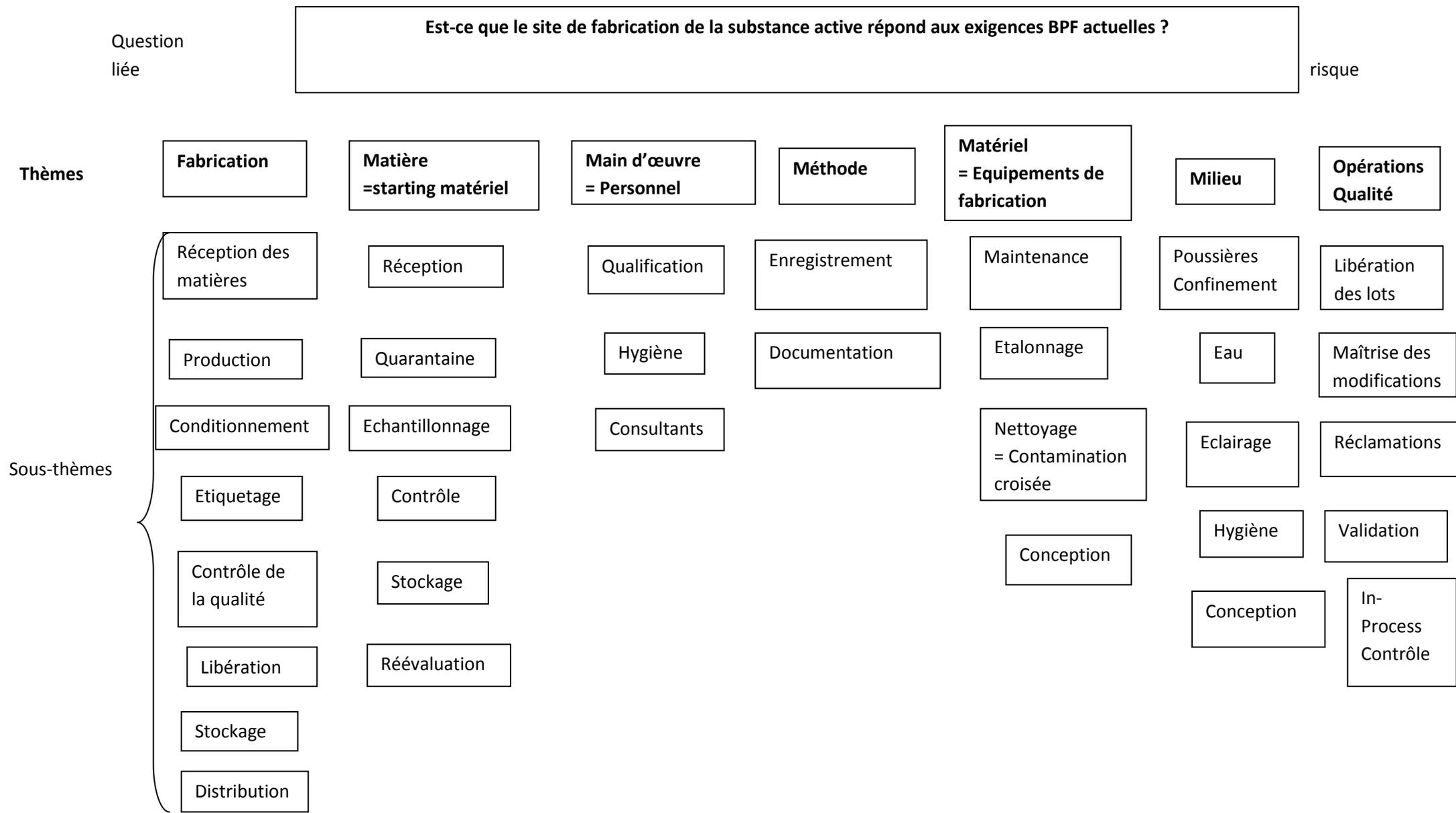


Figure 27 : Première étape de l'outil classement et filtration des risques associée à notre problématique (Schéma Original)

2.2.3. Analyse des risques et maîtrise des points critiques HACCP

L'HACCP peut-être une méthode intéressante pour répondre aux questions suivantes « quelles sont les activités critiques dans le procédé de fabrication de la substance active ou de ses intermédiaires ? » et « quelles sont les limites de chaque paramètre critique à utiliser en routine lors de la fabrication ou du contrôle du procédé ? ».

L'HACCP est une méthode intéressante lorsque qu'une analyse de risques a été établie et qu'un audit doit être réalisé pour vérifier l'efficacité du système de surveillance des points de contrôle critiques et le suivi des actions correctives. L'HACCP peut donc être utilisé pour les fabricants d'excipients ou le suivi de fabricants de substances actives qui ont déjà été audités par le donneur d'ordre.

Un des thèmes critiques relatif à notre problématique est la production de la substance active, qui nous oblige à se poser un certain nombre de questions :

- Quelles sont les activités critiques dans le procédé de fabrication de la substance active ou de ses intermédiaires ?
- Quels paramètres du procédé peuvent affecter les caractéristiques critiques de la substance active ?
- Quelles sont les limites de chaque paramètre critique à utiliser en routine lors de la fabrication ou du contrôle du procédé ?
- Quel type de validation (rétrospective, prospective, simultanée) est conduit pour la validation du procédé de fabrication de la substance active ?
- Combien de production a été réalisée pour la validation du procédé de la substance active ?
- Le procédé de fabrication de la substance active a-t-il été revalidé ? si oui pourquoi ?
- Les méthodes analytiques utilisées sont-elles issues de la Pharmacopée Européenne ? Si non sont-elles validées ?
- Y a-t-il des modifications relatives au procédé validé ? si oui était-ce des modifications mineures ou majeures ? si oui est-ce que cela a induit des contrôles complémentaires ? Est-ce que ça a eu un impact sur la date de recontrôle ou de péremption de la substance active ?
- Utilisez-vous dans le procédé de fabrication de la substance active des solvants récupérés, des jus mère et autres matières récupérées ? Si oui est-ce documenté ?
- La méthode analytique de contrôle de la substance active a-t-elle subi des modifications ? Et est-elle en accord avec la monographie de la PE si elle existe ?
- L'équipement sur lequel est fabriquée la substance active est-il clos ou confiné ?
- Est-ce une production en continue ?
- La substance active ou ses intermédiaires ont-ils leur procédé de fabrication qui utilise des équipements non dédiés ? Si oui y a-t-il eu des contaminations croisées sur ces équipements ? Si oui pour cette substance active ?
- La substance active doit-elle utiliser de l'eau avec des spécifications appropriées pour assurer sa qualité ? Si oui quel type d'eau est utilisé et est-ce le sous-traitant qui l'a traite ?
- Y a-t-il eu des modifications relatives aux produits, aux procédés et aux équipements ? Si oui y a-t-il eu des déviations enregistrées relatives à la substance active ?

- Combien de lots non conformes aux spécifications établies le sous-traitant a-t-il eu pour cette substance active ? quelles sortes de non-conformités sont les plus récurrentes ?
- La méthode d'échantillonnage prend-elle en compte la criticité de la matière première ?
- Quel est le risque de contamination croisée sur ce type d'équipement ? Y a-t-il des CCP qui ont été développés ?

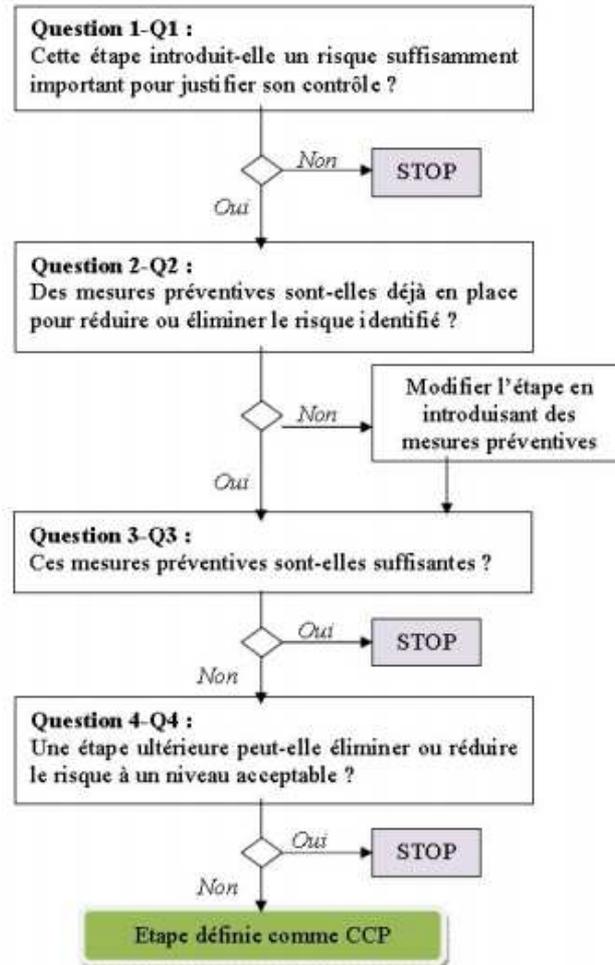


Figure 28 : Processus décisionnel pour déterminer le « Critical Control Point » (CCP) (86)

2.2.4. Création de la grille d'audit à partir de l'outil classement et filtration des risques

On poursuit la méthode classement et filtration des risques « Risk Ranking and filtering », après avoir hiérarchisé les thèmes et les sous-thèmes et choisi grâce à l'expérience et les résultats d'outils complémentaires, les thèmes et les sous-thèmes à filtrer, il faut identifier les critères à combiner et les formuler sous forme de questions fermées.

Si on choisit les deux critères minimum : gravité et fréquence, on se rapproche de la méthodologie de l'AMDEC. J'ai choisi la méthode de classement et de filtration des risques car elle est plus visuelle et que la hiérarchisation des éléments entre eux permet de mieux comprendre la multi-causalité du

risque. L'AMDEC doit alors mettre en place par la suite un arbre de défaillance pour comprendre les combinaisons d'évènements pouvant conduire à la défaillance. Ce qui est plus chronophage.

Les questions fermées obtenues avec les critères : gravité et fréquence, rangés par thèmes et sous-thèmes, conduisent à ceux-ci :

Production :

- Avez-vous eu des écarts de rendement associés aux étapes critiques du procédé de production de la substance active ou de ses intermédiaires ? Si oui avez-vous évalué l'impact sur la qualité du produit ? sa fréquence ? et sa cause ?
- Quel est le pourcentage de lots pour lesquels les intermédiaires ou la substance active ont subi un retraitement ? La cause de la non-conformité a-t-elle été trouvée avant le retraitement du lot ? si oui quelles sont les causes trouvées et à quelle fréquence ?
- Combien avez-vous eu d'écarts critiques ou de non-conformités aux spécifications pour cette substance active ou pour ses intermédiaires ?
- Réalisez-vous une production en continue ? Si oui quelle doit être la fréquence de nettoyage des équipements pour cette substance active ou pour ses intermédiaires ?

Distribution et Stockage :

- Cette substance active nécessite elle des conditions spéciales de transport et de stockage ? si oui avez-vous eu des non-conformités relatives à un défaut des conditions de stockage ou à un défaut des conditions de transport ? Si oui à quelle fréquence ? quelle en a été la gravité ?

Contrôle de la qualité :

- Avez-vous eu des lots dont les impuretés organiques, inorganiques ou les solvants résiduels sont supérieurs au seuil acceptable des spécifications du dossier d'enregistrement ? Si oui avez-vous enquêté et qu'en est-il ressorti ? A quelle fréquence ?
- Avez-vous eu des déviations relatives aux procédures de contrôle en laboratoire pour cette substance active ? si oui pour quelles raisons ? A quelle fréquence ? quelle en a été la gravité ?
- Combien de lots de substance active avez-vous eu non-conforme aux spécifications du dossier d'enregistrement ? quelle en est la gravité ?
- Combien y a-t-il de déviations relatives à cette substance active ? Toutes les déviations ont-elles été clôturées et les modifications qui en sont ressorties sont-elles toutes suivies et n'ont-elles pas engendré de déviations secondaires ?

- Avez-vous observé des dérives du profil d'impuretés vis-à-vis de données historiques ? si oui à quelle fréquence ? Avez-vous du changer d'origine des matières premières ?
- Avez-vous eu le cas, pour cette substance active ou ses intermédiaires, d'une situation grave pouvant mettre la vie en danger ?
- Y a-t-il des polymorphismes pour ce produit ? Si oui quel est le risque de transformation du produit ? Probabilité ? fréquence ?

Conditionnement :

- La substance active ou ses intermédiaires sont-ils reconditionnés ou retraités par une autre entreprise ? Si oui à quelle fréquence (pour tous les lots) ? quelle en est la gravité associée ?

Validation :

- Combien d'écart au protocole de validation y a-t-il eu pour cette substance active ?
- Y a-t-il des modifications relatives au procédé validé ? si oui était-ce des modifications mineures ou majeures ? si oui est-ce que cela a induit des contrôles complémentaires ? Est-ce que ça a eu un impact sur la date de recontrôle ou de péremption de la substance active ?

Matériel :

- Les procédures de nettoyages sont-elles surveillées de manière régulière ? A quelle fréquence ? Par quels moyens (visuel, analytique, les deux ?)
- Avez-vous eu des contaminations ou contaminations croisées relative à tout équipement ou ustensile mal nettoyés, stockés, décontaminés ou stérilisés si nécessaire ?
- La substance active ou ses intermédiaires ont-ils leur procédé de fabrication qui utilise des équipements non dédiés ? Si oui avez-vous eu des contaminations croisées sur ces équipements ? Si oui pour cette substance active ?
- Avez-vous des contaminations croisées suite à l'utilisation d'un équipement qui était sale ou qui contenait déjà un autre produit ?
- Avez-vous eu des incidents en rapport avec les systèmes informatisés ? Un système de sauvegarde est-il mis en place ?

Opération Qualité :

- Combien avez-vous eu de lots retournés de substances actives et/ou d'intermédiaires ? et pour quelles raisons ?

- Combien avez-vous eu de réclamations sur les lots de la substance active et/ou de ses intermédiaires ? quelles sont leur fréquence d'apparition pour ce produit et quelles sont leur gravité ?
- Combien avez-vous eu d'écarts et de non conformités critiques relatives à cette substance active entre les deux revues qualité produit ?
- Combien de lots non conformes aux spécifications établies avez-vous eu pour cette substance active ? quelles sortes de non-conformités est la plus récurrentes ?

Matière première :

- Lors de la réception des matières premières utilisées dans le procédé de fabrication de la substance active avez-vous eu des non-conformités à leur réception ? si oui de quelle sorte et à quelle fréquence ? Quelle mesure corrective avez-vous mis en place ?
- Les matières premières sont-elles livrées en vrac dans des citernes non dédiées ? Si oui le fournisseur vous fournit –il un certificat de lavage, ou faites-vous un contrôle des impuretés à l'état de traces ou est-ce un point contrôlé lors d'audit fournisseur ? Toujours ? Si non à quelle fréquence ?
- Avez-vous déjà observé des contaminations et des contaminations croisées dans la zone de stockage des matières premières ?
- Est-ce que la matière première qui entre dans le procédé de fabrication de la substance active ou de ses intermédiaires est une matière première qui a été préalablement fractionnée en vue d'une utilisation ultérieure ? Si oui est-ce pour chaque lot ?

Milieu :

- La substance active ou les intermédiaires présentent-ils des spécifications microbiologiques ? quelles mesures sont mises en place pour éviter les contaminations microbiologiques ? Combien de non-conformités y a-t-il eu dues à une contamination microbiologique pour cette substance active et ses intermédiaires ? et quelles solutions ont été trouvées pour y remédier ?
- Avez-vous eu des problèmes au niveau de la pression de la zone où est fabriquée la substance active ? Si oui combien de fois et pour quelles raisons ? Est-ce que ça a engendré des contaminations croisées ?

- Les filtres permettant la filtration de l'air sont vérifiés à quelle fréquence ? Les filtres sont changés à quelle fréquence? Avez-vous eu des contaminations dues à une mauvaise filtration de l'air ?
- Avez-vous un système d'air recyclé ? est-ce que cela a engendré des contaminations et des contaminations croisées ?

Le critère fréquence peut-être introduit dans les questions fermées par le mot « Combien ».

De plus le QQQCCP, malgré que cet outil ne soit pas utilisé ici pour définir la problématique, il peut être utilisé pour formuler les questions de la grille d'audit. C'est un outil très utilisé pour formuler les questions fermées.

2.2.5. Méthodologie pour créer une matrice des risques après la réalisation des activités d'audit.

Lorsque l'audit aura été réalisé il restera à construire la matrice. Dans notre cas c'est une matrice des risques car il y a deux critères.

Probability \ Severity	Low	Medium	High
High potential impact to product quality.	Calibration	Production Labeling	Release QC Lab.
Medium potential impact to product quality.	Supplier	Product Lab. Change Ctl.	Validation Complaints Packaging
Low potential impact to product quality.	Warehousing	Maintenance	-

Tableau 16 : Exemple de matrice des risques qu'on pourrait obtenir suite aux conclusions de l'audit(82)

Pour créer cette matrice des risques, il faut pour chaque question de chaque thème, se poser la question de la probabilité de survenue d'un risque et la gravité du risque engendré.

Par exemple pour cet ensemble de questions :

Les filtres permettant la filtration de l'air sont vérifiés à quelle fréquence ? Les filtres sont changés à quelle fréquence? Avez-vous eu des contaminations dues à une mauvaise filtration de l'air ?

Le risque est d'avoir un filtre absent, sale, percé. Quelle est cette probabilité ? Pour cela se référer à la fréquence de vérification des filtres et à la fréquence de leur renouvellement. Si ces fréquences nous semblent correctes on peut considérer la probabilité de survenue du risque comme faible.

Ne pas oublier l'historique du site audité, demander s'il y a déjà eu des contaminations et si oui est-ce régulier ou encore le cas. Avec ces questions on peut juger d'une probabilité de survenue d'un risque de non qualité du produit qui serait due aux filtres.

Cependant un filtre sale, bouché ou absent aurait un impact élevé sur la qualité du produit et nous place ainsi en orange dans la matrice.

Il faut faire cette méthodologie pour chaque question de chaque thème. Prendre à chaque fois le pire cas obtenu dans le thème pour le classer dans la matrice des risques :

- Jaune : faible risque de survenue du problème ;
- Orange : risque moyen de survenue du problème,
- Rouge : haut risque de survenue du problème.

Le défaut de cette méthode est de ne pas prendre en compte la détectabilité du risque. Cette matrice est un outil pour axer et prioriser les CAPA à mettre en place et les thèmes à surveiller de manière plus soutenue. La détectabilité du risque peut entrer en considération lors de la mise en place des CAPA.

2.2.6. Méthodologie pour créer un schéma multiplicatif de multi-Facteurs après la réalisation des activités d'audit.

La détectabilité est un critère essentiel pour déterminer la criticité d'un risque, si la méthode précédente est plus visuelle celle-ci est plus précise.

Critère	Plages numérique	Score
Gravité	1 à 3	
Occurrence	1 à 3	
Détectabilité	1 à 3	
Score Total du thème (1 à 9)		

Tableau 17 : Schéma multiplicatif de multi-Facteurs pour obtenir le risque global de chaque thème (Tableau Original)

Pour chaque thème la criticité peut être établie.

La valeur de la criticité est le produit de la gravité, de la probabilité d'occurrence et de la détectabilité des conséquences.

Pour chaque question de chaque thème on établit une cotation en suivant le modèle ci-dessous et en multipliant les scores des trois critères entre eux $G \cdot F \cdot D$:

Critère	Score	Justifications
Gravité (G)	1	Aucun impact sur le Produit Fini ou le procédé de Fabrication
	2	Impact sur procédé mais pas sur le Produit Fini
	3	Impact sur le PF
Occurrence (F)	1	Ne s'est produit qu'une fois
	2	S'est produit de façon répété
	3	Se produit à chaque fois
DéTECTABILITÉ (D)	1	Est détectable systématiquement au cours du procédé
	2	Est détectable à libération
	3	N'est pas toujours détectable

Tableau 18 : Légende de cotation des critères (Tableau Original)

Une fois obtenu le score de chaque question, on additionne ces scores pour chaque thème puis on rapporte le score sur 9 par une règle de trois.

On obtient alors la criticité du thème selon le tableau suivant :

Seuils	Criticité du risque
1 à 2	Risque mineur
3 à 6	Risque majeur
7 à 9	Risque critique

Tableau 19 : Les seuils de criticité du risque (Tableau Original)

Pour rappel le risque associé à notre question de départ est que le client reçoive une substance active non conforme aux BPF en vigueur.

Plus le score du risque est grand plus on a un risque important de fabriquer une substance active non conforme aux BPF en vigueur.

L'intérêt d'associer la gestion des risques aux audits est de pouvoir :

- cibler l'audit sur les risques critiques
- trouver les actions correctives à mettre en place en priorités
- réévaluer un système qui a déjà été audité, en axant sur les points critiques et les actions correctives préalablement mises en place.

Conclusion

L'ISO 9001 inclut de plus en plus d'exigences propres à l'industrie pharmaceutique, mais ne sera jamais complètement exhaustif à ses besoins. En revanche, l'ICH Q10 fournit tous les outils pour établir un système qualité pharmaceutique.

L'intégration de l'ICH Q10 dans les BPF a conduit à des modifications des chapitres 1, 2 et 7 renforçant notamment l'obligation de contrôle des fournisseurs. La notion d'audit est alors apparue clairement dans le guide des BPF remplaçant le terme de « visite ».

La gestion des connaissances et le management des risques vont être essentiels pour parvenir à un Système Qualité Pharmaceutique mature. Du développement en passant par le transfert industriel, la fabrication et jusqu'à l'arrêt de la commercialisation du produit, la gestion des risques est présente.

Les audits internes et externes ainsi que les inspections des autorités de santé tendent de plus en plus à intégrer l'utilisation des sciences et l'approche basée sur les risques.

L'audit fournisseur est une conséquence du principe de management qui vise à développer des relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs. Il faut donc intégrer la connaissance de notre produit et la gestion des risques dans la modélisation des grilles d'audits pour garantir la qualité et l'amélioration continue du produit. Le fait d'inclure la gestion des risques aux audits fournisseurs permet de les intégrer à la démarche d'amélioration continue du client.

En effet, si l'un des objectifs est de contrôler l'aptitude du fournisseur à satisfaire les attentes de son client, la finalité reste de faire progresser les deux parties.

De plus la réglementation s'étant intensifiée envers les médicaments falsifiés, cela a augmenté les exigences envers les fabricants de médicaments les obligeants à exécuter des audits sur la fabrication et la distribution des substances actives, afin d'apporter des preuves de leur approvisionnement en substances actives fabriquées selon les BPF.

Les excipients ont également vu leur réglementation évoluer, les excipients critiques devant maintenant faire l'objet d'audits. De plus, les articles de conditionnement primaires et imprimés doivent recevoir la même attention que les matières premières.

Bibliographie

1. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Bonnes Pratiques de Fabrication N°2015/12 bis Fascicule spécial publié au JORF le 29 janvier 2016 [Internet]. N°2015/12 bis Fascicule spécial publié au JORF le 29 janvier 2016. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts_20150012_0001_p000.pdf
2. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Rapport du Comité OMS d'experts sur les politiques pharmaceutiques nationales, Genève, 19-23 juin 1995: Contribution à la mise à jour des directives de l'OMS pour l'élaboration des politiques pharmaceutiques nationales [Internet]. [cité 14 déc 2016]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jwhozip25f/3.2.4.html>
3. THE EUROPEAN PARLIAMENT. Directive 2001/83/EC [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf
4. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
5. Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 [Internet]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_fr.pdf
6. Seratec. Certifications et inspections [Internet]. [cité 4 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.serateclab.com/certifications-et-inspections>
7. IRACM: Institut International de Recherche Anti Contrefaçon de Médicaments. La directive européenne « Médicaments Falsifiés » [Internet]. [cité 13 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.iracm.com/observatoire-thematique/la-directive-europeenne-medicaments-falsifies/>
8. Ordre National des Pharmaciens. La lutte contre les médicaments falsifiés [Internet]. 2016 [cité 21 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-patient/Vente-de-medicaments-sur-Internet-en-France/La-lutte-contre-les-medicaments-falsifies>
9. Zetes. Sérialisation pharmaceutique : est-ce un passage obligé ? [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.zetes.fr/logistique/news/serialisation-pharmaceutique-est-ce-un-passage-oblige>
10. Code de la santé publique Legifrance. Article L5124-1.
11. Code de la santé publique Legifrance. Article L5124-3.
12. <https://www.legifrance.gouv.fr>.
13. Code de la santé publique Legifrance. Article L5121-5.
14. Code de la santé publique. Legifrance - Article L5111-2.
15. Code de la santé publique Legifrance. Article L5121-8.

16. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain [Internet]. [cité 13 nov 2016]. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf
17. European Union Agency (EMA). Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture « The QP declaration template » [Internet]. 2014 [cité 9 janv 2017]. Disponible sur:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/06/WC500167852.pdf
18. Organisation Internationale de Normalisation (ISO). A propos de l'ISO [Internet]. ISO. [cité 13 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.iso.org/iso/fr/home/about.htm>
19. Organisation Internationale de Normalisation (ISO). Qui élabore les normes ISO ? [Internet]. Organisation Internationale de Normalisation (ISO). [cité 11 janv 2017]. Disponible sur:
http://www.iso.org/iso/fr/home/standards_development/who-develops-iso-standards.htm
20. Organisation Internationale de Normalisation (ISO). Choisir et appliquer Les normes de la famille ISO 9000 [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur:
http://www.iso.org/iso/fr/iso_9000_selection_and_use-2009.pdf
21. Organisation Internationale de Normalisation (ISO). Comités techniques - ISO/TC 176 - Management et assurance de la qualité [Internet]. [cité 11 janv 2017]. Disponible sur:
http://www.iso.org/iso/fr/iso_technical_committee?commid=53882
22. Organisation Internationale de Normalisation (ISO). ISO 9000:2005 - Quality management systems -- Fundamentals and vocabulary [Internet]. ISO. [cité 19 janv 2017]. Disponible sur:
http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=42180
23. ROBERGE L. Système de Management de la qualité [Internet]. [cité 12 oct 2016]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/7276277-Q-systeme-de-management-de-la-qualite.html>
24. Organisation Internationale de Normalisation (ISO). ISO 9001:2000 - Systèmes de management de la qualité -- Exigences [Internet]. ISO. [cité 12 oct 2016]. Disponible sur:
http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=21823
25. Moha. PDCA, la roue de Deming [Internet]. KAIZEN SOFT SKILLS: Centre de formation et conseil en Management de projets, Gouvernance et sécurité des systèmes d'information et réseau. 2013 [cité 11 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.kaizen-skills.ma/pdca-la-roue-de-deming/>
26. FERNANDEZ A. Qu'est-ce que la Roue de Deming PDCA [Internet]. Management et Performance, piloter.org. [cité 11 janv 2017]. Disponible sur:
<http://www.piloter.org/qualite/roue-de-deming-PDCA.htm>
27. BAZIN H. Management de la qualité:La révision 2015 de l'ISO 9001 [Internet]. bazin-conseil.fr. 2015 [cité 11 janv 2017]. Disponible sur: <http://bazin-conseil.fr/ISO-9001-version-2015.html>
28. Organisation Internationale de Normalisation (ISO). ISO 9001:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Exigences [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur:
<https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:62085:fr>

29. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Bonnes Pratiques de Fabrication N°2014/1 bis Fascicule spécial publié au JORF le 7 janvier 2014 [Internet]. N°2014/1 bis Fascicule spécial publié au JORF le 7 janvier 2014. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2014/sts_20140001_0001_p000.pdf
30. International Conference on Harmonisation (ICH). Histoire: ICH [Internet]. [cité 19 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.ich.org/about/history.html>
31. Search : ICH [Internet]. [cité 13 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.ich.org/search.html?id=192&q=EWG>
32. International Conference on Harmonisation (ICH). Q10_Guideline [Internet]. [cité 19 janv 2017]. Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf
33. DONON-MAIGRET J. A3P - Cahier Pratique : Mise en place d'un système qualité pharmaceutique en conformité avec l'ICH Q10 : « pharmaceutical quality system » (La Vague 37) [Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.a3p.org/index.php/articles-techniques-et-scientifiques/1163-cahier-pratique-mise-en-place-d%E2%80%99un-syst%C3%A8me-qualit%C3%A9-pharmaceutique-en-conformit%C3%A9-avec-l%E2%80%99ich-q10-%E2%80%9Cpharmaceutical-quality-system%E2%80%9D-la-vague-37.html>
34. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. ICH Q10 [Internet]. [cité 13 oct 2016]. Disponible sur: https://www.google.fr/?gws_rd=ssl#q=ich+q10+ANSM
35. MEUNIER C. Aktehom Système Qualité Pharmaceutique : tout savoir sur l'ICH Q10. Biotech Financ [Internet]. [cité 10 oct 2016];(526). Disponible sur: http://aktehom.com/wp-content/uploads/files/AKTEHOM_avis_expert_201111_BF_ICHQ10.pdf
36. International Conference on Harmonisation (ICH). ICH Q7 [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf
37. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé Bertrand PERRIN. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain Les principales évolutions [Internet]. 2013 [cité 7 oct 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/364b59a7d5164477e7f6b5ea0e0cf3d.pdf
38. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Bonnes Pratiques de Fabrication N°2011/8 bis Fascicule spécial publié au JORF le 6 mars 2011 [Internet]. N°2011/8 bis Fascicule spécial publié au JORF le 6 mars 2011. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts_20110008_0001_p000.pdf
39. SENNOUN R. Relations de l'ICH Q10 « Système qualité pharmaceutique » avec les standards ISO, les GMP et son application chez SGS Life Science Services. [Internet]. [cité 7 oct 2016]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2012_SENNOUN_RAZIKA.pdf
40. World Health Organization. WHO Drug Information Vol 22, No. 3, 2008 International Harmonization p179 [Internet]. [cité 7 oct 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/22_3_2008%20.pdf?ua=1

41. Cefira. Formation L'agrément des fabricants de matières premières à usage pharmaceutique : substances actives, excipients, articles de conditionnement primaires et imprimés [Internet]. [cité 30 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.cefira.com/formation/430/lagrement-des-fabricants-de-matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-substances-actives-excipients-articles-de-conditionnement-primaires-et-imprimés>
42. Larousse Edition. Définitions : fournisseur - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 28 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/fournisseur/34866>
43. POTHIER P. Acame Guide pour la préselection des fournisseurs de produits pharmaceutiques [Internet]. [cité 30 oct 2016]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/5240449-Guide-pour-la-preselection-des-fournisseurs-de-produits-pharmaceutiques.html>
44. International Conference on Harmonisation (ICH). ICH Q9 [Internet]. [cité 17 oct 2016]. Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf
45. Axess. audit fournisseur : sécuriser vos achats [Internet]. [cité 2 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.axess-qualite.fr/audit-fournisseur.html>
46. A3P - Cahier Pratique - Évaluation des fournisseurs en SI (Systèmes Informatisés) (La Vague 50) [Internet]. [cité 2 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.a3p.org/index.php/articles-techniques-et-scientifiques/1903-cahier-pratique-%C3%A9valuation-des-fournisseurs-en-si-syst%C3%A8mes-informatis%C3%A9s-la-vague-50.html>
47. Cabinet Baud. Audit fournisseur externalisé [Internet]. Cabinet-Baud.com. [cité 5 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.cabinet-baud.com/organisation/audit-fournisseur-externalise/>
48. Code de la santé publique Legifrance. Article L5138-1.
49. Code de la santé publique Legifrance. Article L5138-3.
50. Industrie Pharma et Chimie Pharma Hebdo LATIEULE S. De nouvelles lignes directrices pour appliquer des BPF appropriées [Internet]. 2015 [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/de-nouvelles-lignes-directrices-pour-appliquer-des-bpf-appropriees,68501>
51. EUR-Lex - 52015XC0321(02) - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 3 nov 2016]. Disponible sur: [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A52015XC0321\(02\)](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A52015XC0321(02))
52. Cefira. Formation Les articles de conditionnement pharmaceutique : sélection, mise en œuvre industrielle et contrôle de la qualité [Internet]. [cité 16 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.cefira.com/formation/682/les-articles-de-conditionnement-pharmaceutique-selection-mise-en-oeuvre-industrielle-et-contrôle-de-la-qualite>
53. Organisation Internationale de Normalisation (ISO). ISO 15378:2015(fr), Articles d'emballage primaire pour médicaments — Exigences particulières pour l'application de l'ISO 9001:2008 prenant en considération les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) [Internet]. [cité 16 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:15378:ed-3:v1:fr>
54. ISO 15378:2015(fr), Articles d'emballage primaire pour médicaments — Exigences particulières pour l'application de l'ISO 9001:2008 prenant en considération les Bonnes Pratiques de

- Fabrication (BPF) [Internet]. [cité 16 janv 2017]. Disponible sur:
<https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:15378:ed-3:v1:fr>
55. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Guide explicatif Aide à la déclaration des signalements de défauts de qualité sur un médicament au Pôle Contrôle du Marché (Défauts Qualité du Médicament) de la Direction de la Surveillance de l'ANSM. [Internet]. 2013 [cité 18 janv 2017]. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/content/download/5142/51121/version/17/file/Guide-Signalement-defaut-qualite-Med-_Juillet2013.pdf
 56. Organisation Internationale de Normalisation (ISO). ISO/IEC Guide 51:1999 - Aspects liés à la sécurité -- Principes directeurs pour les inclure dans les normes [Internet]. ISO. [cité 23 janv 2017]. Disponible sur: http://www.iso.org/iso/Fr/catalogue_detail?csnumber=32893
 57. Organisation Internationale de Normalisation (ISO). ISO/IEC Guide 51:2014 - Aspects liés à la sécurité -- Principes directeurs pour les inclure dans les normes [Internet]. ISO. [cité 23 janv 2017]. Disponible sur:
http://www.iso.org/iso/fr/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=53940
 58. Organisation Internationale de Normalisation (ISO). ISO 31000:2009(fr), Management du risque — Principes et lignes directrices [Internet]. [cité 15 oct 2016]. Disponible sur:
<https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:31000:ed-1:v1:fr>
 59. Organisation Internationale de Normalisation (ISO). ISO/Guide 73:2009(fr), Management du risque — Vocabulaire [Internet]. [cité 19 janv 2017]. Disponible sur:
<https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:guide:73:ed-1:v1:fr>
 60. CEI. IEC 31010:2009(fr), Gestion des risques — Techniques d'évaluation des risques [Internet]. [cité 27 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iec:31010:ed-1:v1:fr>
 61. Gouvernement du Canada, Santé Canada. L'adoption pour L'international Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human use (L'ICH) Ligne Directrice : [Internet]. 2016 [cité 23 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q9-step4etape-fra.php>
 62. BENTALAB S. La méthode QQQCCP, un outil d'analyse simple et performant | Qualiblog | Le blog du manager QSE [Internet]. [cité 24 janv 2017]. Disponible sur:
<http://www.qualiblog.fr/outils-et-methodes/methode-qqqccp-outil-analyse-simple-et-performant/>
 63. FERNANDEZ A. Diagramme causes-effets, « arête de poisson » ou Ishikawa [Internet]. Management et Performance, piloter.org. [cité 25 janv 2017]. Disponible sur:
<http://www.piloter.org/qualite/ishikawa-cause-effet.htm>
 64. Formamind. Technique innovante de brainstorming avec post it et mind mapping [Internet]. 05:03:29 UTC [cité 25 janv 2017]. Disponible sur:
<http://fr.slideshare.net/Formamind/technique-de-brainstorming>
 65. Règles du brainstorming: Préparation de l'animation avec la technique du brainstorming [Internet]. Créativité.Net. [cité 25 janv 2017]. Disponible sur:
<http://www.creativite.net/brainstorming-remue-meninges-techniques/regles-du-brainstorming/>

66. BENTALAB S. La méthode des 5 Pourquoi pour éradiquer vos problèmes ! [Internet]. Qualiblog Le blog du manager QSE. [cité 25 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.qualiblog.fr/outils-et-methodes/la-methode-des-5-pourquoi-pour-eradiquer-vos-problemes/>
67. HOHMANN C. Le diagramme de Pareto [Internet]. 2013 [cité 25 janv 2017]. Disponible sur: <http://chohmann.free.fr/pareto.htm>
68. Techniques de l'Ingénieur. AMDE (C) - Sens et pertinence de l'AMDE(C) [Internet]. [cité 22 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/environnement-securite-th5/methodes-d-analyse-des-risques-42155210/amde-c-se4040/sens-et-pertinence-de-l-amde-c-se4040niv10002.html>
69. Sector. Etude sur l'expérimentation d'outils d'évaluation de risques industriels [Internet]. [cité 19 oct 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_dec05.pdf
70. BAZIN H. La méthode AMDEC [Internet]. bazin-conseil.fr. 2013 [cité 24 oct 2016]. Disponible sur: <http://bazin-conseil.fr/amdec.html>
71. Outils - Outils en Management QHSE - Previnfo.net - Management des Risques | Sécurité, Environnement, Qualité [Internet]. [cité 20 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.previnfo.net>
72. IEC 61025:1990 | IEC Webstore [Internet]. [cité 27 janv 2017]. Disponible sur: <https://webstore.iec.ch/publication/18903>
73. Arbres de Defaillance, des Causes et d' Evenement. Ed. Techniques Ingénieur; 24 p.
74. HAS. Fiche 24. Analyse d'un événement indésirable par arbre des causes [Internet]. [cité 20 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/fiche24.pdf>
75. Eurofins Scientific. Les principes du HACCP [Internet]. [cité 21 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.eurofins.fr/formation-et-conseil/documentation/documents-et-liens/haccp/les-principes-du-haccp/>
76. Organisation internationale de normalisation (ISO). ISO 22000:2005 - Systèmes de management de la sécurité des denrées alimentaires -- Exigences pour tout organisme appartenant à la chaîne alimentaire [Internet]. [cité 18 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/35466.html>
77. Organisation Internationale de Normalisation (ISO). ISO 22000:2005(fr), Systèmes de management de la sécurité des denrées alimentaires — Exigences pour tout organisme appartenant à la chaîne alimentaire [Internet]. [cité 27 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:22000:ed-1:v1:fr>
78. SVP. HACCP et ISO 22000 pour un management efficace de la sécurité alimentaire [Internet]. [cité 27 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.svp.com/article/haccp-et-iso-22000-pour-un-management-efficace-de-la-securite-alimentaire-100002667>
79. AFNOR groupe. Module soutien ISO 22000 - Analyse des dangers [Internet]. 2016 [cité 27 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.afnor.org/wp-content/uploads/2016/08/module-soutien-iso22000-8-Analyse-des-dangers.pdf>

80. CEI 61882:2016 - Études de danger et d'exploitabilité (études HAZOP) - Guide d'application [Internet]. [cité 27 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/norme/cei-618822016/etudes-de-danger-et-d-exploitabilite-etudes-hazop-guide-d-application/article/856852/xs127547>
81. Caroline Luis. Fiche outil : La méthode HAZOP d'analyse des risques-Infoqualité [Internet]. [cité 21 oct 2016]. Disponible sur: http://infoqualite.accordance.fr/dossiers/dossiers.php?id_dossier=164
82. PQRI. Risk Rank Filter Training Guide [Internet]. [cité 25 oct 2016]. Disponible sur: http://pqri.org/wp-content/uploads/2015/08/pdf/Risk_Rank_Filter_Training_Guide.pdf
83. Organisation Internationale de Normalisation (ISO). ISO 19011:2011(fr), Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:19011:ed-2:v1:fr>
84. BIRD K. La norme d'audit commune pour les systèmes de management de la qualité et environnemental est maintenant disponible (2002-10-02) [Internet]. ISO. 2002 [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: http://www.iso.org/iso/home/news_index/news_archive/news.htm?refid=Ref834
85. Organisation Internationale de Normalisation (ISO). ISO 19011:2011 - Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management [Internet]. ISO. [cité 26 oct 2016]. Disponible sur: http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=50675
86. Virginie DANHO. Management de la Qualité et formation du personnel opérationnel dans un environnement BPF. 2017.
87. CICERO J. Retour sur les différents types d'audits Qualiblog | Le blog du manager QSE [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.qualiblog.fr/audit-interne-audit-fournisseur/retour-sur-les-differents-types-dauidits/>
88. Axxess. Audit et diagnostic : outils de base de l'amélioration [Internet]. [cité 26 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.axess-qualite.fr/audit.html>
89. MOUGIN Y. Audit interne : les pratiques du PDCA. [Internet]. 2011 [cité 19 janv 2017]. Disponible sur: <http://yvonnemougin.blogspot.com/2011/05/audit-interne-les-pratiques-du-pdca.html>
90. Jeannal BOURGET, Hassna HAMDOUCH, Rose MORET. Grille d'évaluation ISO 9001 version 2000 simple d'utilisation et associant des outils graphiques [Internet]. [cité 18 mai 2017]. Disponible sur: http://www.utc.fr/~mastermq/public/publications/qualite_et_management/MQ_M2/2006-2007/projets/pack_iso/packIso9001/packIso9001.html
91. Meryem B. Audit interne et gestion des risques opérationnels [Internet]. [cité 5 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.memoireonline.com/10/12/6394/Audit-interne-et-gestion-des-risques-operationnels.html>
92. Qualiblog L blog du manager Q. Préparer vos audits internes efficacement ! [Internet]. [cité 4 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.qualiblog.fr/audit-interne-audit-fournisseur/bien-preparer-vos-audits-internes/>

93. Cefira. Formation Application de la méthode RRF « Risk Ranking and Filtering » : mise en pratique de la démarche sur un exemple concret [Internet]. [cité 29 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.cefira.com/formation/813/application-de-la-methode-rrf-risk-ranking-and-filtering-mise-en-pratique-de-la-demarche-sur-un-exemple-concret>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Résumé

Le but de l'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques est à la fois de garantir non seulement la qualité des médicaments mais également la qualité de toutes les activités pharmaceutiques visant à produire une spécialité qui allie qualité, sécurité et efficacité.

De nombreux changements associés aux BPF se sont produits lors de ces dernières années avec l'entrée de nouveaux référentiels en vigueur telles que les recommandations ICH Q8/Q9 et Q10.

La dernière version des BPF a vu se renforcer les exigences autour du management de la qualité. Les chapitres 1,2 et 7 ont subi des modifications qui augmentent le niveau d'exigence requis. Ces principes sont appuyés par la guideline ICH Q10 (système qualité pharmaceutique SQP) qui énoncent des recommandations pratiques pour déployer ce système de management de la qualité.

L'adoption par la France de la Directive Européenne 2011/62/UE sur les médicaments falsifiés ainsi que l'intégration de l'ICH Q10 dans la partie III des BPF ont renforcé l'obligation de contrôle des fournisseurs. L'audit fournisseur est un outil permettant d'avoir des relations mutuellement bénéfiques entre le fournisseur et le donneur d'ordre.

Un SQP intègre le management du risque qualité (ICH Q9) comme facilitateurs pour atteindre ses objectifs. Il paraît donc incontournable d'intégrer la gestion des risques à ses audits et donc à ses audit fournisseurs.

Cette thèse décrit l'ICH Q10 dans l'environnement réglementaire, ainsi que son impact sur les BPF notamment sur les fournisseurs créant un renforcement du contrôle des fournisseurs de matières premières à usage pharmaceutique et d'articles de conditionnement.

Le management du risque selon ICH Q9 est défini ainsi que chacune des méthodes et outils de gestion du risque. De plus l'impact de l'ICH Q9 sur les BPF est détaillé.

L'audit est défini par la norme ISO 19011 puis sa place dans les BPF et son rôle dans le SQP est décrit.

Cette thèse aboutit sur une méthodologie pour déployer des audits fournisseurs qui appuie sur les méthodes et outils de gestion du risque de l'ICH Q9 afin d'intégrer les fournisseurs à l'amélioration continue du SQP du donneur d'ordre.

Discipline

Pharmacie

Mots-clés

Bonne Pratiques de Fabrication, fournisseur, audit, gestion du risque qualité ICH Q9, outils de gestion du risque, Système Qualité Pharmaceutique ICH Q10, substance active, management de la qualité

Université de Bordeaux – UFR Pharmacie
Campus de Carreire – 146 rue Leo – Saignat – 33076 Bordeaux Cedex.