



HAL
open science

La standardisation des investigations et prises de décision par l'analyse des risques dans l'industrie pharmaceutique

Mathieu Lefebvre

► **To cite this version:**

Mathieu Lefebvre. La standardisation des investigations et prises de décision par l'analyse des risques dans l'industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02501214

HAL Id: dumas-02501214

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02501214>

Submitted on 6 Mar 2020

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.

**THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 21/06/2019

par

Mathieu LEFEBVRE

La standardisation des investigations et prises de
décision par l'analyse des risques dans l'industrie
pharmaceutique

JURY

Président du jury :

Docteur Catherine DEMAILLY

Docteur en Pharmacie, Maître de conférences à la Faculté de
Pharmacie d'Amiens

Membres du jury :

Docteur Sandra BONET

Docteur en Pharmacie, Coordinateur Projets Produits

Docteur Axelle REFFET

Docteur en Pharmacie, Responsable Assurance Qualité Produit secteur
Fabrication

Thèse n°2019-

Serment de Galien

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit 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 couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

Remerciements

A ma présidente de thèse,

Madame DEMAILLY MULLIE Catherine,

Maître de Conférences à l'UFR de Pharmacie d'Amiens.

Merci d'avoir accepté d'être la présidente du jury de ma soutenance de thèse, ainsi que de m'avoir fait confiance pour la filière industrie et lors de toutes ces années d'études.

A ma maître d'apprentissage et directrice de thèse,

Sandra BONET

Docteur en Pharmacie, Coordinateur Projets Produits. Sanofi Compiègne.

Merci pour tes conseils et ta confiance tout au long de mon apprentissage. Encore merci d'avoir pris le temps de lire et commenter ma thèse ainsi que de faire le déplacement de Compiègne pour faire partie du jury de ma soutenance.

A ma consœur Pharmacien,

Axelle REFFET

Docteur en Pharmacie, Responsable Assurance Qualité Produit secteur Fabrication. Sanofi Compiègne.

Merci de m'avoir accompagné dans le service AQP en prenant le relais de Sandra et de me faire l'honneur d'être présente à ma soutenance de thèse.

Aux enseignants de la faculté de pharmacie d'Amiens et du Master 2 de Management de la Qualité de Chatenay Malabry, pour votre disponibilité et la transmission de vos connaissances.

A mes différents maîtres de stage et leurs équipes : les pharmacies Cottret à Holnon et Courbet à Salouël. Pour votre confiance, pour m'avoir permis de découvrir le monde officinal et pour le partage de votre quotidien.

À mes amis de faculté d'Amiens, Bastien, Sylvain, Victor, Victoria et de Chatenay, « les bouchers de Chat' » : Thomas et Nicolas, pour nos parties presque systématiquement en TOP1 ! Maxime, Mathilde, Sophie, Hélène, Assim, Marion, Emilie et tous les autres qui ont su rendre cette année mémorable. Je pense que nous aurons l'occasion de nous recroiser !

À tous mes anciens et actuels collègues de Sanofi Compiègne :

-Au DI où j'ai pu découvrir le monde de l'industrie et rencontrer des stagiaires géniaux : Jehanne, Othmane, Manal et tous les autres. Merci à Anne Charbonnet de m'avoir fait confiance et merci à Cécile Piton pour sa disponibilité et sa bonne humeur.

-A l'AQP, où j'ai pu passer plus d'un an dans une équipe géniale qui m'a grandement ~~harcelé~~ motivé pour la rédaction de cette thèse : Stéphanie, Katia, Marie, Antonio et Ludo. Merci également à Bertrand, mon tuteur, pour m'avoir accompagné lors de cette année riche en expériences. Merci à Pascale Bassino pour m'avoir fait confiance une première fois pour mon apprentissage à l'AQP et une deuxième fois pour l'AQ Projets.

-A toute l'équipe de l'AQS (Manal, Cynthia, Catherine, Laurent et Xavier) pour leur accueil dans leur service.

A mon ami de longue date, Alexis Loiseaux, pour les nombreuses heures passées à travailler ~~depuis le lycée~~ les tops 1 sur PUBG et pour tes talents d'harmoniciste.

A Yasmine, pour supporter d'écouter et réécouter les mêmes histoires et pour toutes les heures passées seule quand je jouais avec Alexis.

À mes parents,

Pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui et pour leur soutien.

À Hélène,

Pour son soutien, ses relectures et son amour au quotidien depuis presque 10 ans.

À ma belle-famille, pour tous les bons moments passés ensemble et pour ceux à venir.

A mon frère, la prochaine soutenance ça sera ton tour !

À ma grand-mère, pour tous les bons souvenirs depuis mon enfance.

A mes regrettés grand pères et grand-mère.

Table des matières

Serment de Galien.....	3
Remerciements	5
Liste des abréviations.....	11
Introduction.....	13
Partie 1 : La standardisation et la démarche Lean	14
1.1.1 La standardisation : Principes et définitions.....	14
1.1.2 Histoire de la standardisation	15
1.2.3 Dans l'industrie pharmaceutique	18
1.2.3.1 BPF – Généralités.....	18
1.2.3.2 Partie 1	18
1.2.3.3 Partie 2.....	19
1.2.3.4 Partie 3.....	19
1.2.3.4.1 ICH Q8.....	19
1.2.3.4.2 ICH Q9.....	20
1.2.3.4.3 ICH Q10.....	20
1.2.3.4.4 L'avenir des textes ICH	21
1.3 Le Lean.....	22
1.3.1 Historique	22
1.3.2 Les outils du Lean	24
1.3.3 La compatibilité avec les BPF.....	25
Partie 2 : Le processus de gestion des déviations sur un site de production pharmaceutique	32
2.1. L'organisation d'un site de production de forme sèche	32
2.2. Les déviations et CAPA.....	33
2.3. Le traitement et le suivi des déviations	34
2.3.1 L'enregistrement	34
2.3.2 L'évaluation	35
2.3.3 La cotation du risque qualité	35
2.4. La gestion des investigations	36
2.4.1 Objectifs	36
2.4.2 Evaluation de l'impact	36
2.4.3 La cause racine.....	37
2.4.4 La clôture de l'investigation.....	38
2.5. La mise en œuvre des CAPA.....	38
2.5.1 Objectif	38

Chaque cause première doit être associée à un plan CAPA afin de prévenir la récurrence de la déviation.	38
2.5.2 Le suivi des CAPA	39
2.6. La revue d'efficacité	39
2.7. La clôture de la déviation	39
Partie 3 : Les différentes approches standardisées de gestion du risque	42
3. La place de l'analyse des risques dans l'industrie pharmaceutique	42
3.1. Exemples de risques industriels non maîtrisés	42
3.2. La gestion des risques et l'ICH Q9	46
3.3. Les différentes méthodes d'analyse des risques.....	49
3.4. Le profil de risque et la priorisation :.....	51
3.3.1 HAZOP	54
3.3.2 AMDEC.....	58
3.3.3 HACCP	65
Partie 4 : Les différents outils standardisés d'enquête	70
4. Les principes de l'investigation.....	70
4.1 Recueil des faits.....	70
4.2 Outils	71
4.2.1 QQQQCCP	71
4.2.2 Brainstorming	71
4.2.3 5M – Ishikawa.....	72
4.2.4 Les 5 pourquoi.....	73
4.2.5 L'arbre des causes et l'arbre des défaillances.....	74
4.2.6 Le diagramme de Pareto.....	76
4.2.7 QRQC/A3	77
4.2.7.2 Exemple d'un QRQC dans le cadre d'une investigation d'une déviation pour comprimé T2.....	77
4.2.8.1 QPR.....	80
4.2.8.2 Etude statistique / capacités.....	82
4.2.8.3 Conclusion du QPR.....	84
4.2.9 What-if	85
4.3 Autres outils.....	85
4.3.1 Logigramme/arbre de décision et checklist.....	85
4.3.2 Exemple d'investigation lors d'un test pulse non conforme.....	85
4.3.2.1 Sécurité pharmaceutique	85
4.3.2.2 Fonctionnement d'une presse rotative pour comprimés et éjections	86

4.3.2.3. Test d'éjection avec poinçon spécifique	91
4.3.2.4 Test pulse	93
4.3.2.5 Méthodologie à suivre dans le cas d'un test d'éjection des presses à comprimés non conforme.....	94
4.3.2.6 Logigramme.....	95
4.3.2.7 Questionnaire/checklist :	96
4.4 Finalité :	98
4.5 Conclusion générale.....	99
Références bibliographiques.....	100

Liste des figures

Figure 1: Les 5 étapes d'adoption d'un texte ICH.....	21
Figure 2: Pyramide documentaire	27
Figure 3: La démarche PDCA	28
Figure 4: Le lean et les industries de santé	30
Figure 5: Flux de production.....	32
Figure 6: Processus déviation/CAPA	40
Figure 7: Structure du Valsartan et impuretés NDMA et NDEA	45
Figure 8: Représentation du risque.....	46
Figure 9: Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique (ICH Q9).....	47
Figure 10: Profil de risque	51
Figure 11: Priorisation du risque en fonction du profil de risque	52
Figure 12: Stratégies de traitement du risque.....	52
Figure 13: exemple de processus de phase d'évaluation lors d'une analyse HAZOP	56
Figure 14: Représentation d'un mode de défaillance	58
Figure 15: Exemple de mode de défaillance en granulation	59
Figure 16: Exemple de grille de cotation.....	61
Figure 17: Gestion des écarts HACCP / Plan CAPA	69
Figure 19: 5M	72
Figure 20: Pareto des types de défauts rencontrés en fabrication de formes solides	76
Figure 21: root cause T2	79
Figure 22: Descente mal réglée	79
Figure 23: Illustration de la dispersion	83
Figure 24: Illustration du centrage par rapport aux spécifications	84
Figure 25: principe de compression	86
Figure 26: Trous pour l'éjection des comprimés non conformes et système de soufflage sur un doigt d'éjection.....	88
Figure 27: Descente	89
Figure 28: Création d'un défaut sur la partie active du poinçon	91
Figure 29: Tête d'un poinçon.....	92
Figure 30: Comprimé marqué par le poinçon spécifique	92
Figure 31: Capture d'écran de la presse réalisé lors d'un test poinçon spécifique	92
Figure 32: Logigramme d'enquête lors d'un pulse non conforme.....	95

Liste des tableaux

Tableau 1: Tableau de comparaison Lean et BPF	26
Tableau 2: Caractéristiques de l'HAZOP	55
Tableau 3: Exemple d'analyse HAZOP sur un mélangeur en granulation	57
Tableau 4: Grille de sévérité	60
Tableau 5: Grille de fréquence	61
Tableau 6: Grille de détectabilité.....	61
Tableau 7: Grille de sévérité	62
Tableau 8: Grille d'occurrence	63
Tableau 9: Niveau de risque	63
Tableau 10: Grille de détectabilité.....	63
Tableau 11: Risque relatif	64
Tableau 12: Exemple d'application	64
Tableau 13: Caractéristiques de l'HACCP	65
Tableau 14: niveaux de risque HACCP	66
Tableau 15: Exemple tableau HACCP.....	67
Tableau 17: Hypothèses QRQC	78
Tableau 18: Tableau 2.9.5.-1 de la pharmacopée européenne pour les comprimés.....	90
Tableau 19: Fréquence des tests d'éjection	93

Liste des abréviations

5M : Milieu, Matériel, Méthode, Main d'œuvre, Matière

5S : Du japonais : Seiri (ranger), Seiton (ordre), Seiso (nettoyage), Seiketsu (propre), Shitsuke (éducation)

AC : Article de Conditionnement

AFNOR: Association Française de Normalisation

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

APR: Annual Product Review

AQ: Assurance Qualité

BPC : Bon du Premier Coup

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Action Preventive Action

CCP : Critical Control Point

Cp : capacité processus

Cpk : centrage de la moyenne par rapport aux tolérances

CQ : Contrôle Qualité

CQA : Critical Quality Attributes

DIRA: Data Integrity Risk Assessment

EFS: Etablissement Français du Sang

FDA: U.S. Food and Drug Administration

FMECA: Failure Mode, Effects & Criticality Analysis

FTA: Fault Tree Analysis

Gafa: Google, Amazon, Facebook, Apple

GMP: Good Manufacturing Practises

GxP: Good ___ Practises

HACCP: Hazard analysis and critical control points

HAZOP: HAZard and OPerability analysis

HPF: Historique de Procédé de Fabrication

ICH: The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

IEC: Commission électrotechnique internationale

IPC: In Process Control

ISO: Organisation internationale de normalisation

JC : Jésus Christ

KPI: Key Performance Indicator

MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

MIL-STD: Norme du Département de la Défense des États-Unis

MIT: Massachusetts Institute of Technology

MP: Matières Premières

NASA: National Aeronautics and Space Administration

NDEA: N-Nitrosodiethylamine

NDMA: N-Nitrosodiméthylamine

NMBA: acide N-nitroso-N-méthyl-4-aminobutyrique

OOS: Out Of Specification

OOT: Out Of Trend

PCCP: Process Critical Control Points

PDCA: Plan Do Check Act

PIC/S: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

QPR: Quality Product Review

QQOQCCP: Qui? Quoi? Où? Quand? Comment? Combien? Pourquoi?

QRQC: Quick Response, Quality Control

QTPP: Quality Target Product Profile

RFT: Right First Time

RR: Risque Relatif

SFSTP: Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques

SIPOC: Supplier Input Process Output Customer

SMED: Single-Minute Exchange of Die(s)

SMQ: Système de Management de la Qualité

TIMWOOD: Transport, Inventory, Movement, Waiting and delays, Over production, Over Processing, Defects

TPS: Toyota Production System

TRS : Taux de Rendement Synthétique

UE: Union Européenne

USA: United States of America

VSM: Value Stream Mapping

Introduction

L'industrie pharmaceutique est une industrie répondant à des réglementations exigeantes et constamment en évolution. Des hauts standards de qualité permettent de garantir aux patients des médicaments conformes, c'est-à-dire qui regroupent qualité, sécurité et efficacité. La santé du patient est au cœur des priorités et des préoccupations du domaine de la qualité qui permet de garantir ces exigences dans toutes les étapes du circuit du médicament.

Tous les différents acteurs de l'entreprise sont engagés dans le système qualité de celle-ci et doivent être conscients de la gestion du risque qualité et de l'amélioration continue afin de garantir la sécurité sanitaire. Une certaine exigence est souhaitée de la part des autorités de santé et ces exigences ne font qu'augmenter au fur et à mesure des années. Afin de maîtriser les risques inhérents à la production de médicaments, plusieurs outils et méthodes existent. Ces méthodes sont utilisées en assurance qualité lors des investigations des écarts (aussi appelés déviations). Ces écarts rencontrés lors de la production doivent être solutionnés. Pour cela, des outils et méthodes permettent de trouver les causes racines des problèmes rencontrés et de mettre en place des actions adaptées et efficaces pour prévenir la récurrence de ces problèmes.

La standardisation permet de garantir que les opérations sont organisées et réalisées toujours de la même façon, d'un individu à un autre et d'un moment à un autre suivant les exigences qualité.

Cette thèse aura donc comme finalité de présenter ce processus de standardisation des enquêtes des déviations par le biais d'exemples sur un site de production de formes solides.

Tout d'abord, je vous présenterai les différentes notions de standardisation dans les industries de santé. Puis, nous nous intéresserons à la gestion des déviations. Pour la troisième partie, le travail portera sur l'intégration de la gestion du risque qualité dans les systèmes qualité d'un site de production. Enfin, nous nous intéresserons à l'utilisation d'outils standardisés d'enquête, notamment des arbres décisionnels/logigrammes/checklist pour l'enquête des déviations dans le but d'assurer l'amélioration continue des processus et des produits.

Partie 1 : La standardisation et la démarche Lean

1.1.1 La standardisation : Principes et définitions

L'objectif de la standardisation (aussi appelée normalisation) est de définir un cadre permettant d'harmoniser une pratique. La norme a un caractère strictement volontaire et une évaluation de la conformité à une norme permet d'obtenir une certification qui va pouvoir être un atout pour l'entreprise certifiée [1]. Cette certification est assurée par des organismes comme l'AFNOR (l'association française de normalisation). On estime le pourcentage de norme à caractère obligatoire à environ 1%. Les normes combinent à la fois les connaissances scientifiques, techniques, mais aussi l'expérience et sont applicables à de nombreux produits, services, processus ou matériaux [2]. Elles permettent de garantir un ensemble de pratiques et de règles au travers de lignes directrices, spécifications... Par exemple, parmi les 22302 normes internationales créés par l'ISO (International Council for Standardization) on retrouve des thématiques essentielles comme la sécurité, la santé, l'environnement...

L'ISO 9001 fait partie des plus connues et concerne la mise en place d'un SMQ (Système de Management de la Qualité), on peut aussi citer comme exemple l'ISO 14000 sur le Management Environnemental. Les normes sont de véritables atouts stratégiques pour les entreprises.

La réglementation, à la différence de la norme, est imposée et découle de lois. Ces réglementations émanent d'autorités administratives. Par exemple, l'article L5124-3 du Code de la Santé Publique précise que les médicaments ne peuvent être fabriqués uniquement que dans un établissement pharmaceutique. Tout fabricant doit donc enregistrer une demande d'ouverture auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) et doit posséder une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour distribuer des médicaments aux patients.

1.1.2 Histoire de la standardisation

La qualité est un sujet que l'on peut retrouver tout au long de l'histoire de l'humanité. On peut citer notamment le Reinheitsgebot (en français « le décret sur la pureté de la bière »), qui décrivait les standards dans la fabrication de la bière (notamment les ingrédients autorisés) en Allemagne. Ce décret date de 1516 et est l'un des plus anciens décrets alimentaires européens. Il est actuellement toujours suivi par certains brasseurs allemands car il est toujours reconnu comme un gage de qualité.

L'objectif principal du décret était la sécurité des ingrédients utilisés : « nous décrétons que, désormais, dans toutes nos villes, places de marché et campagnes, aucune bière ne devra contenir ou être brassée avec plus d'ingrédients que des céréales, du houblon et de l'eau », sans oublier le contrôle du prix de la bière et la notion de sanction financière en cas de non-respect. [3]

En France, Colbert avait déjà abordé la notion de standardisation de la marine et la notion de qualité avec la citation tirée de l'édit du 3 août 1664 « Si nos fabriques imposent, à force de soin, la qualité supérieure de nos produits, les étrangers trouveront avantage à se fournir en France et leur argent affluera dans le Royaume. ». Il est à l'origine de « règlements », on parle même de « Colbertisme », doctrine proche du mercantilisme.

L'amiénois et ingénieur Jean-Baptiste Vaquette de Gribeauval a réformé l'artillerie de campagne française au XVIIIème siècle. Une grande partie de son travail portait sur la qualité de la fabrication des matériels à l'échelle industrielle (avec l'utilisation de dimensionnements détaillées, de plans et de pièces standardisées). En effet, à l'époque, chaque fonderie appliquait ses propres dimensions, calibres, méthodes de fabrication, ce qui complexifiait, en outre, l'interchangeabilité. Ses travaux ont grandement contribué aux victoires napoléoniennes. Il avait une réelle approche « système » de l'équipement, comme le prouve cette citation devant l'Académie des Sciences :

"Tout se tient dans un système d'artillerie : calibre, longueur du tube, système de pointage, affût, munitions, voitures de réapprovisionnements et une lacune dans l'une des parties compromet le fonctionnement de l'ensemble."

La standardisation reposait alors sur :

- L'utilisation du même système de mesure dans toute la France pour les fabrications d'armements ;
- L'interchangeabilité de toutes les pièces et accessoires entre eux ;
- La définition chiffrée et normée d'un seuil de tolérance pour toutes les pièces usinées ;
- La définition de cahiers des charges pour le contrôle des fabrications dans tous les arsenaux. Ce contrôle repose sur la vérification des pièces avec des gabarits. [4]

Au début du XXème siècle sont créées au Etats-Unis des institutions de normalisation dont la première est l'American Institute of Electrical Engineers.

En 1916, la première norme est publiée dans l'American Standard Safety Code et concernait la protection des ouvriers du monde industriel (protection de la tête et des yeux).

Parmi les normes ayant marqué l'histoire, on peut retrouver également le Military Standard (MIL-STD) qui regroupe un ensemble de normes de l'armée américaine dont l'origine remonte à la seconde guerre mondiale. Le but était d'avoir des équipements, armes et munitions interchangeables. Ces normes ont permis de s'assurer que les produits fournis à l'armée rencontraient des objectifs prédéfinis. On a ici le développement de l'artillerie de Gribeauval à l'échelle d'une armée.

Dans ce cas, la normalisation permet l'interopérabilité des équipements et permet de s'assurer que ceux-ci sont :

- Compatibles entre eux ;
- Fiables ;
- À un coût maîtrisé ;
- Compatibles avec les systèmes de logistique ;
- Facilitent l'atteinte d'objectifs liés à la défense du territoire américain [5]

En effet, lors de cette période une attention particulière était apportée au coût mais aussi à la qualité des équipements. La qualité des produits était directement liée au risque de perdre des vies et des batailles, l'effort de guerre comprenait donc de nombreuses exigences qualité afin de limiter ce risque particulièrement inacceptable. Dans un premier temps, une importante force d'inspection avait été créée afin de contrôler, de manière systématique, les produits fournis à l'armée un à un. La création du Military Standard a permis la mise en place de plans d'échantillonnages notamment la Mil-Std-105 qu'on pouvait alors retrouver

dans les contrats des fournisseurs. Cette norme a permis de simplifier et accélérer le contrôle qualité sans compromettre la sécurité. [6]

Certaines normes ont même participé de façon remarquable à la Victoire : la standardisation appliquée lors du « Victory Program » a permis de produire le matériel nécessaire aux Alliés lors de la seconde guerre mondiale. Cette production de masse a permis de fournir plusieurs milliers d'avions, véhicules, chars ou navires. L'exemple type de ce principe est le Liberty Ship, cargo low-cost à la conception simple et pouvant être construit très rapidement. Il fut produit en 2710 exemplaires et a contribué activement à la victoire de la bataille de l'Atlantique grâce à une cadence de production infernale (le Time avait même expliqué que les Etats-Unis construisaient plus vite les navires que les Allemands ne pouvaient les détruire). [7]

A la fin de la seconde guerre mondiale, l'ISO (L'Organisation Internationale de Normalisation) fut créée lors de la conférence des organisations nationales de normalisation à l'Institut des ingénieurs civils à Londres. Vingt-cinq pays étaient représentés, la création de cette nouvelle organisation internationale avait pour objet de « faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles ». [8]

1.2.3 Dans l'industrie pharmaceutique

1.2.3.1 BPF – Généralités

Des directives de la Commission européenne ont établi des principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain, médicaments expérimentaux à usage humain et les substances actives. On y retrouve les mêmes chapitres que dans les Good Manufacturing Practices européennes mais les BPF ne prennent pas en compte la fabrication des médicaments à usage vétérinaire (pour ces derniers, il faut donc se référer aux GMP).

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).

Les BPF sont axées sur la sécurité, la pureté et l'efficacité du médicament. Elles regroupent l'ensemble des dispositions auquel doit se soumettre l'établissement pharmaceutique afin de garantir la sécurité du patient.

Elles sont divisées en 3 parties et contiennent des annexes.

1.2.3.2 Partie 1 : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain

La première partie regroupe 9 chapitres :

- Le système qualité pharmaceutique
- Le personnel
- Les locaux et matériel
- La Documentation
- La Production
- Le contrôle de la qualité
- Les activités externalisées
- Les réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments
- Les auto-inspections

1.2.3.3 Partie 2 : Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments.

Cette deuxième partie, directement issue de l'ICH Q7, regroupe plusieurs notions concernant les substances actives comme les prérequis : management de la qualité, personnel, bâtiment et installations, équipements de fabrication, documents et enregistrements.

Le cycle de vie de la substance active : gestion des matières, production et contrôles en cours de procédé, conditionnement et étiquetage d'identification des substances actives et intermédiaires, stockage et distribution, contrôles en laboratoire, validation, maîtrise des modifications, refus et réutilisation des matières, réclamations et rappels, fabricants sous contrat, agents/courtiers/négociants/distributeurs/reconditionneurs/réétiqueteurs,

Et les dispositions particulières pour les substances actives fabriquées par culture cellulaire/fermentation et les substances actives utilisées en essais cliniques.

1.2.3.4 Partie 3

La partie 3 regroupe les lignes directrices ICH : la gestion du risque qualité (ICH Q9) et le système qualité pharmaceutique (ICH Q10, adopté en juin 2008) qui vient en complément du chapitre 1 « Système qualité pharmaceutique ».

Au début des années 2000, l'ICH, qui rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des Etats-Unis, crée une nouvelle approche de la qualité. Cette dernière doit reposer sur des fondations scientifiques et la gestion du risque. Ces lignes directrices permettent d'harmoniser les pratiques dans le monde entier. Les notes explicatives ICH Q8, Q9 et Q10 concernent la qualité.

1.2.3.4.1 ICH Q8

L'ICH Q8 explique les principes du Quality by Design. C'est-à-dire la mise en place d'un système qualité dès les étapes de conception (c'est-à-dire les étapes de développement). L'objectif est de mieux comprendre le produit et le procédé de fabrication afin d'obtenir plus de souplesse de la part des autorités réglementaires. En effet, la mise en place d'un espace de conception ou « design space » permet de ne pas se fixer une valeur cible mais plutôt un

intervalle de valeurs. Ainsi, toute variation au sein même du design space est autorisée et ne nécessitera pas forcément de variation ou d'évaluation réglementaire.

Les différentes étapes sont les suivantes :

- Etablissement du QTPP (Quality Target Product Profile)
- Etablissement des CQA (Critical Quality Attribute) qui correspondent aux propriétés ou caractéristiques physique, chimique, biologique ou microbiologique devant se trouver dans une certaine limite afin de garantir la qualité du produit.
- Etablissement de l'analyse de risque pour identifier les paramètres process critiques.
- Etablissement du design space représenté en un ensemble de variables avec différentes interactions notamment avec l'équipement.
- Etablissement des stratégies de contrôle permettant de maîtriser les CQA.
- Amélioration continue pendant tout le cycle de vie du produit.

1.2.3.4.2 ICH Q9

L'ICH Q9 explique les principes de la gestion du risque qualité, le processus général de gestion du risque qualité, la méthodologie de gestion du risque et l'intégration de la gestion du risque qualité aux activités de l'industrie. L'objectif principal est l'amélioration continue en passant par plusieurs étapes :

- compréhension du processus étudié,
- identification et analyse des risques,
- évaluation et priorisation des risques,
- traitement et réduction de l'exposition aux risques,
- surveillance et mise en place de compte-rendu de l'efficacité des mesures d'atténuation des risques.

1.2.3.4.3 ICH Q10 :

L'ICH Q10 explique le système qualité pharmaceutique, la responsabilité de la direction, l'amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit mais appliqué à l'ensemble du cycle de vie du produit (ce qui va au-delà des exigences des BPF puisque seule la partie médicaments expérimentaux à usage humain s'intéresse au stade de développement du médicament). La vocation de ce texte n'est pas de créer de nouvelles exigences, il reste optionnel. L'ICH Q10 se base sur les concepts de la norme ISO 9001 en

prenant en compte la réglementation (en particulier les BPF) dans le but de permettre l'innovation, l'amélioration continue et le renforcement du lien entre les activités de développement et de fabrication et donc de mettre en place un réel système de management de la qualité.

On retrouve également dans la partie 3 :

Les exigences internationales harmonisées pour le contenu du certificat de lot, les lignes directrices relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les BPF appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain.

Les annexes contiennent les lignes directrices particulières :

Pour la fabrication : des médicaments stériles, des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain, des médicaments radiopharmaceutiques, des gaz médicaux, des médicaments à base de plantes, les liquides, crèmes et pommades, la fabrication de préparations pressurisées en aérosol à inhaler présentées en récipients munis d'une valve doseuse, des médicaments expérimentaux, des médicaments dérivés du sang ou du plasma humain.

Mais aussi des thématiques comme l'échantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement, les systèmes informatisés, l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication, la qualification/validation, la certification par un personne qualifiée et libération des lots, la libération paramétrique...

1.2.3.4.4 L'avenir des textes ICH

L'adoption d'un texte ICH implique un comité de pilotage rassemblant plusieurs pays (UE, Japon, USA...) et s'effectue en 5 étapes :

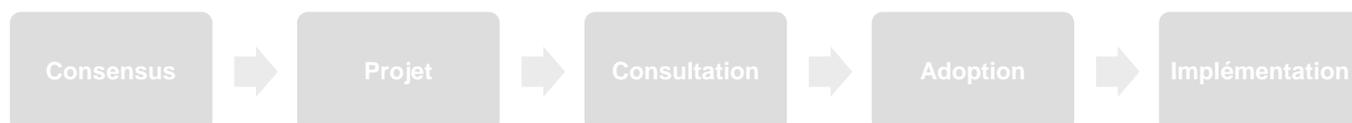


FIGURE 1: LES 5 ETAPES D'ADOPTION D'UN TEXTE ICH

3 textes ICH sont actuellement en cours de création :

- ICHQ12 : Technical & regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management (en étape 3, commentaires clos UE, US et Japon ; l'étape 4 est prévue en novembre 2019)
- ICHQ13 : Continuous manufacturing of drug substances and drug products (en étape 1, l'étape 2 est prévue en juin 2020).
- ICHQ14 : Analytical procedure development + Q2(R2) Analytical validation (en étape 1, l'étape 2 est prévue en juin 2020). [9]

1.3 Le Lean

1.3.1 Historique

Le Lean est une approche qui implique les salariés au cœur de l'amélioration des processus de l'entreprise (pour identifier et résoudre les problèmes) dans le but de garantir un service ou un produit correspondant au mieux aux besoins du client qu'il soit client interne ou externe à l'entreprise. L'objectif est de donner uniquement au client ce qu'il est prêt à payer (c'est la notion de Valeur Ajoutée). Le client ne souhaite donc pas payer tout ce qui concerne la Non-Valeur Ajoutée et tout type de gaspillage (comme les défauts qualité, surcoûts, retards...). Afin de tendre vers cette exigence, plusieurs outils existent afin de supprimer la non-valeur ajoutée et garantir la satisfaction du client. Tout ceci, dans un souci d'assurer une croissance à l'entreprise grâce à une baisse des coûts, une augmentation de la qualité et de la productivité en réduisant la variabilité des différents process. Pour répondre à ces derniers points le Lean se base sur des méthodes de standardisation. Un standard au sens Lean est défini comme « la meilleure façon connue, partagée et explicite de réaliser une opération à un temps donné ».

Plusieurs dates clés permettent de comprendre l'évolution amenant au Lean :

Au XVIIIème siècle, l'arsenal de Venise est un des premiers exemples de véritable organisation industrielle du travail. A l'époque, jusqu'à 16000 personnes ayant des fonctions précises et des savoir-faire différents pouvaient travailler sur le chantier qui était organisé en flux logique et ordonné comme une véritable ligne de production. La production pouvait

atteindre 1 navire par jour grâce à ce flux. De nombreux principes existaient déjà : de la standardisation des pièces aux contrôles qualité réguliers. [10][11]

C'est surtout au XXe siècle que des grandes théories vont émerger : le Taylorisme, le Fordisme et le Toyotisme.

Le Taylorisme est l'approche scientifique du travail afin d'être plus productif (mais le travail devient aliénant), la qualité reposait alors uniquement sur des contrôles.

Le Fordisme est le prolongement du Taylorisme mais les gains de productivité permettent de mieux payer les employés (donc de stimuler la consommation mais aussi prévenir un turnover important).

Dans les années 50, le Lean est appliqué au secteur automobile avec notamment Toyota (par Toyoda) et son TPS (Toyota Production System). Les gains observés concernent la réduction des délais et l'augmentation de la productivité. Le contexte japonais de l'époque est très difficile, à la fin de la seconde guerre mondiale, le pays est en ruine et tout est à reconstruire. Les industries, le pouvoir d'achat et la demande sont inexistantes. Pourtant, ce pays va vite devenir la deuxième puissance mondiale, on parle à l'époque de « miracle japonais ».

Les japonais ont inventé le just-in-time. Modèle inspiré des épiceries japonaises de l'époque avec la notion de « Kanban », c'est-à-dire la lutte contre la surproduction. Ce modèle peut être résumé par la phrase « le bon produit, au bon moment et en bonne quantité ». Les japonais ont donc choisi la stratégie de flux tiré par le client et non un modèle de production de masse comme en Europe où le plan Marshall est appliqué et qui est caractéristique des 30 glorieuses en France. [12]

Avec le premier choc pétrolier dans les années 70, le Japon est durement touché à cause de sa dépendance au pétrole, cependant Toyota est l'entreprise japonaise qui arrive à se remettre plus rapidement de ce choc que les autres. L'Etat japonais va alors demander à Toyota de partager son savoir-faire avec toutes les entreprises japonaises. Toyota préfère se concentrer sur la qualité, c'est ce qui a fait sa force. Le miracle japonais va durer jusqu'à la fin des années 1980 et la bulle spéculative japonaise va éclater dans les années 1990. A ce moment, le Japon est numéro 1 mondial dans plusieurs domaines (banque, électronique et automobile).

Pendant ce temps, les occidentaux prennent conscience du concept de gaspillage. Rapidement, des études vont être mises en place pour étudier le modèle japonais du TPS. Le MIT publie un ouvrage marquant pour le Lean, inspiré du modèle japonais « the machine that changed the world » de James Womack & Daniel Jones (1991) qui explique comment diminuer les délais, augmenter la qualité, diminuer les coûts... Ce concept portera le nom de Lean, principalement adopté par les industries automobiles. Il va ensuite évoluer vers d'autres industries et vers les services. On parle même de véritable révolution industrielle. D'autres ouvrages ont marqué l'approche Lean, des mêmes auteurs, on retrouve « Système Lean Penser l'entreprise au plus juste » de James Womack & Daniel Jones (2005), qui explique les fondamentaux de la démarche en démontrant comment cette démarche a aidé certaines grandes entreprises avec des cas pratiques concrets.

1.3.2 Les outils du Lean

Parmi la soixantaine d'outils existant pour l'application du Lean permettant de définir, mesurer, analyser, améliorer ou ancrer, on peut retrouver :

- le management visuel et tableau de performance qui permet de suivre les KPI (Key Performance Indicators) et de définir des plans d'action
- les cartographies de flux/process regroupant des outils comme les VSM (Value Stream Mapping), « spaghetti », SIPOC pour un process de fabrication ou de conditionnement etc
- le TRS (pour Taux de Rendement Synthétique)
- l'outil d'investigation A3 qui permet de synthétiser les informations acquises lors des investigations de façon visuelle
- le Kaizen Blitz qui signifie « changement radical » implique une équipe pluridisciplinaire durant une période courte (par exemple une semaine) afin d'améliorer une pratique, un lieu de travail ... de façon efficace.
- Le détrompeur aussi appelé Poka Yoke signifiant « éviter les erreurs », regroupe deux concepts : le signalement et la prévention des erreurs. Avec le Poka Yoke, le standard est plus facilement respecté (exemple : les clés USB sont conçues pour se brancher à un port USB, elles ne peuvent se brancher que dans un sens).

- les 5S qui permettent d'organiser un poste de travail / un atelier de façon logique et ordonnée, le terme 5S vient du japonais Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke signifiant respectivement :
 - Trier : Jeter ce qui n'est pas nécessaire
 - Ranger : Regrouper de façon logique les outils, documents...
 - Nettoyer : Le lieu de travail doit être propre
 - Standardiser : Appliquer les mêmes règles d'utilisation et de rangement pour tous (par l'affichage ou la matérialisation)
 - Entretien et améliorer : Par le biais d'audits

Ces étapes du 5S permettent d'obtenir ce que l'on appelle une « usine évidente » : une personne extérieure peut détecter les emplacements standards facilement et de façon évidente. Taichi Ohno – Toyota disait qu'il faut faire du lieu de travail une vitrine qui permet à chacun de voir ce qui se passe.

Tous ces outils reposent sur une base standardisée et contribuent à améliorer des thématiques comme le coût et les délais mais doivent toujours prendre en compte la qualité.

1.3.3 La compatibilité avec les BPF

Les industries de santé se sont longtemps concentrées sur la qualité et la sécurité pour le patient, l'apparition du Lean vient ajouter la dimension d'optimisation. Le Lean est-il alors compatible avec les exigences des industries de santé ?

En mettant en parallèle certains objectifs des BPF et certains outils Lean on peut voir que ces outils peuvent permettre de répondre aux exigences réglementaires et que les deux domaines ne semblent pas si éloignés [13] :

TABEAU 1: TABLEAU DE COMPARAISON LEAN ET BPF

Champ d'application	LEAN	BPF
Objectifs	Réduire les gaspillages Créer de la valeur	Garantir l'efficacité du produit Eviter les problèmes pour le patient
Organisation	Value Stream	Développement, fabrication et assurance qualité
Amélioration	Continue et permanente	Prudente et régulée
Priorité	Qualité équilibrée avec la productivité	Qualité
Objectifs opérationnels	Réduire les coûts Améliorer la qualité Réduire le temps de cycle, les stocks Améliorer le service	Suivre des processus validés Eviter les déviations
Outils	VSM Kaizen Poka Yoke Simplification des flux Formation et responsabilisation Just in time	Documentation Formation CAPA / Change Control Analyses des risques Validation & Qualification Analyse réclamations Audits et inspections

Les catégories de gaspillages au sens du Lean (donc sans valeur ajoutée pour le client) et les catégories pouvant être améliorées se regroupent en 7 thèmes (appelés « TIMWOOD ») [14]:

- Talent pour les ressources humaines mal utilisées (compétences)
- Inventory pour les stocks
- Motion pour les mouvements, déplacements
- Waiting time pour les temps d'attente
- Over Production pour la surproduction
- Over Processing pour la sur-qualité et contrôles facultatifs
- Defects pour les défauts de tous types (par exemple les erreurs de Bonnes Pratiques Documentaires dans les dossiers de lot ou encore les défauts amenant à des retraitements, tris...)

Tous ces axes d'améliorations sont potentiellement intéressants à exploiter afin d'améliorer la qualité des produits. Ainsi, la mise en place d'un système documentaire est un enjeu crucial pour les fabricants. En effet, un système documentaire bien établi est primordial, il s'agit de l'élément de base d'un système qualité, on parle de pyramide documentaire :

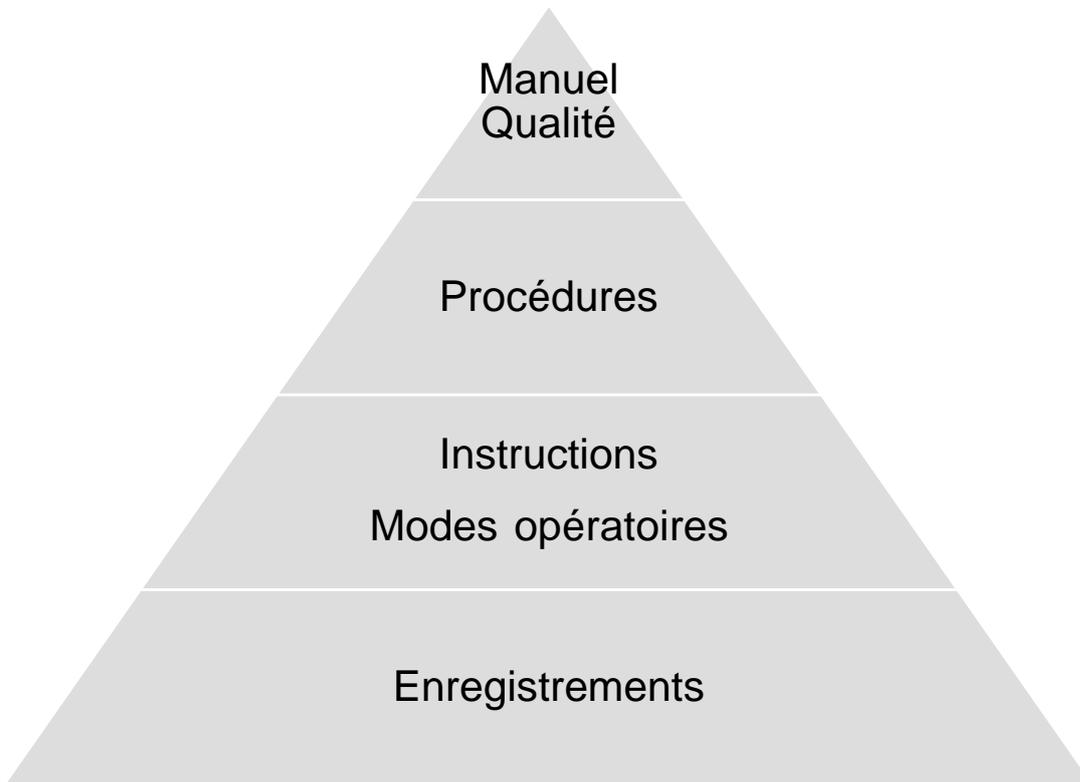


FIGURE 2: PYRAMIDE DOCUMENTAIRE

Cette pyramide documentaire permet de s'assurer que toutes les personnes qui interviennent sur des opérations BPF suivent les mêmes méthodes validées de travail. Le standard décrit dans une procédure ou mode opératoire doit donc être l'unique et la meilleure façon de procéder. La documentation doit donc être conçue de manière pluridisciplinaire et par des personnes du terrain, les explications doivent être simples, ne doivent pas laisser place à des interprétations différentes (donc reproductibles) et sont constamment améliorables. Elle servira au quotidien lors des étapes de production, lors d'un audit ou d'une inspection puisque les auditeurs se fient aux dossiers de lot, enregistrements divers etc

C'est grâce à ce système documentaire que l'on consolide les améliorations et donc qu'on permet l'avancement de la roue de Deming (appelée aussi cycle PDCA pour Plan Do Check Act) qui est une philosophie commune à la qualité et au Lean. Edwards Deming est le

créateur de cette démarche d'amélioration continue, il réalisa de nombreux travaux notamment sur la statistique dans l'industrie et le management. Il a contribué à la renommée du Japon dans le domaine de la qualité où il a travaillé sur les cartes de contrôle, l'échantillonnage...

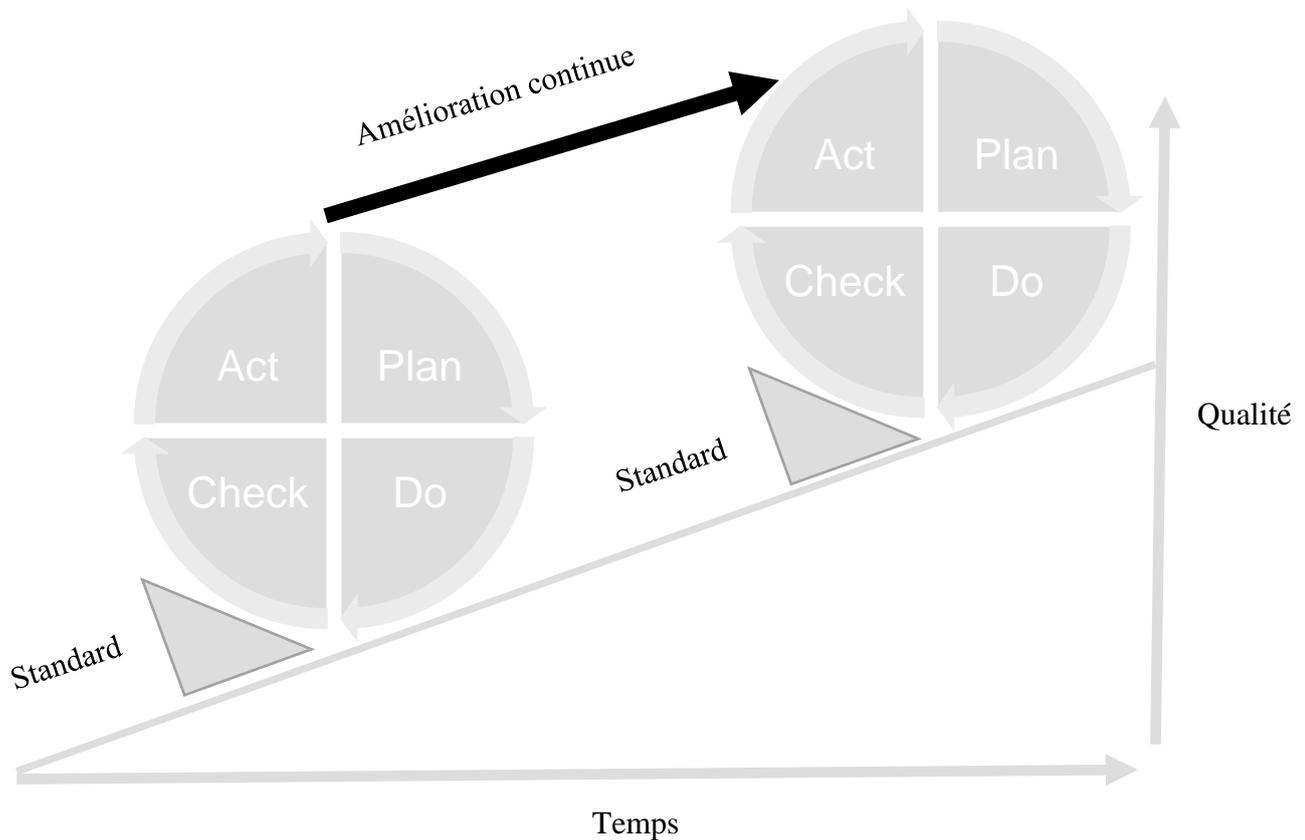


FIGURE 3: LA DEMARCHE PDCA

Ainsi plusieurs applications sont possibles afin d'utiliser le Lean comme levier d'amélioration de la qualité :

- Dans la réduction des défauts : par exemple pour les dossiers de lots grâce au management visuel et le suivi du RFT (right first time, en français bon du premier coup) permettant une libération des lots plus rapide.
- Les délais inter-lots peuvent être optimisés (grâce au SMED, 5S, Spaghetti...) permettant de consacrer plus de temps pour produire avec un niveau d'assurance qualité mieux maîtrisé.

- L'optimisation des zones d'un laboratoire de contrôle qualité (5S, flux, standards) permettant de réduire les erreurs de manipulation, réduire les stocks et d'améliorer la sécurité ou l'ergonomie d'un poste.
- La mise en place d'un management visuel pour les inspections et audits permet d'être plus efficace et réactif pour apporter une réponse.

Les limites du Lean dans l'industrie pharmaceutique :

La compatibilité est donc certaine mais certains éléments inhérents à l'industrie pharmaceutique ne peuvent pas être changés aussi facilement que dans une autre industrie. Les améliorations provenant des Kaizen Blitz par exemple ne peuvent pas être implémentés aussi rapidement que prévu à l'origine. Les processus de Change Control (maîtrise des changements) ont tendance à venir pondérer la rapidité de l'outil.

Les flux documentaires lors des prises de décisions viennent aussi pondérer l'impact sur les temps d'attente (dans un souci de traçabilité).

De plus, la simplicité n'est pas toujours facile à mettre en place suite aux changements constants liés aux évolutions des exigences réglementaires, audits/inspections, déviations, projets...

Ensuite, la frontière entre le over-processing (c'est-à-dire trop de contrôles) et la juste qualité est difficile à établir pour des produits aussi critiques que des médicaments dont de nombreux paramètres sont suivis et contrôlés.

Concernant les stocks, la réglementation impose de rendre disponible les produits de façon constante, ce qui impose la nécessité d'avoir une certaine réserve en stock afin de rendre disponible les produits aux patients dans un soucis de santé publique.

Il en est de même pour les tailles de lot, les industriels ne peuvent pas modifier les tailles de lot en routine afin de gagner en flexibilité puisque ces tailles de lot sont réglementaires et déposées.

La perception du Lean :

Dans l'industrie pharmaceutique le Lean peut être vu de 3 façons [15] :

- Cost Killer : le Lean ne doit pas être un euphémisme pour la réduction des coûts ou de l'effectif.
- Quality Killer / « Corner-Cutting » : le Lean ne doit pas impacter négativement la qualité des produits fabriqués.
- Succès : D'autres poursuivent le « voyage Lean » (on dit souvent que le Lean est un voyage et non une destination) et sont sur la voie du succès.

On peut également penser que les démarches standardisées enferment les personnes dans un cadre et tuent la créativité.

De nombreuses inquiétudes existent donc sur l'impact potentiel du Lean sur la qualité et sur les effectifs. Devant ces interrogations, une publication de la SFSTP (Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques) d'Avril 2016 [16] présentait l'approche Lean comme un levier de compétitivité et de motivation des industries de santé en répondant à ces thématiques cruciales et avait notamment conclu sur la figure suivante :

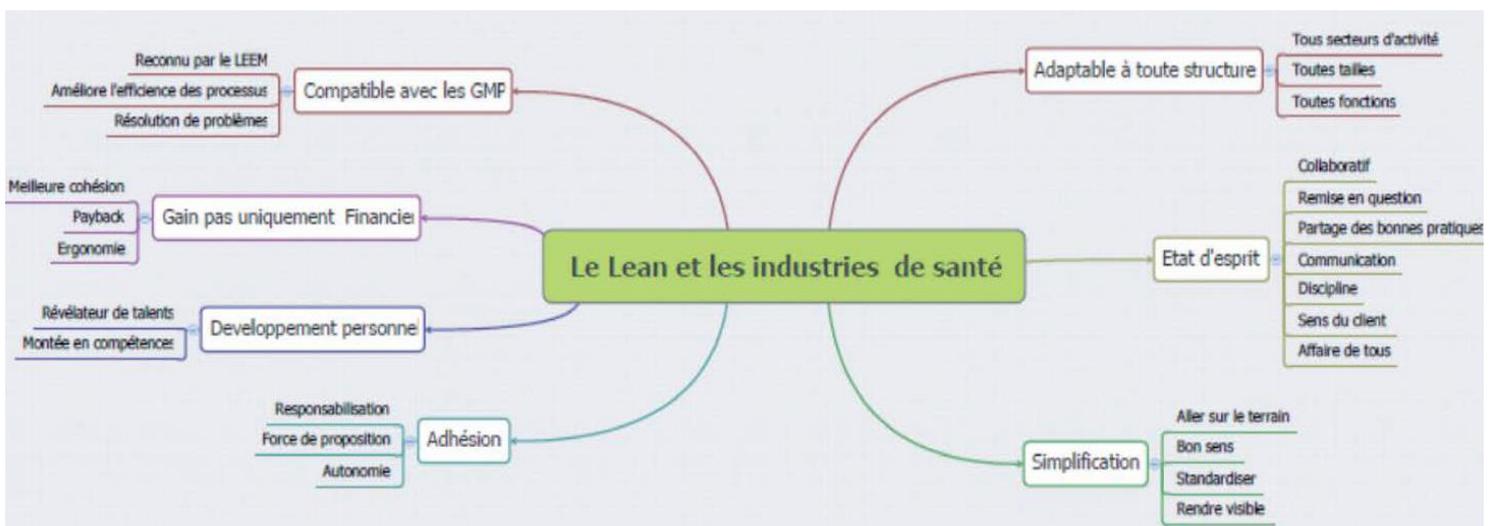


FIGURE 4: LE LEAN ET LES INDUSTRIES DE SANTE

L'industrie pharmaceutique est donc confrontée à plusieurs contraintes [17] :

- Une concurrence de plus en plus présente (génériques, pays émergents, biotechs, GAFAs...)
- La nécessité d'innover en continu
- Le prix des matières qui évolue
- Le développement durable

- Les réglementations de plus en plus exigeantes et complexes (notamment avec la sérialisation pour lutter contre les contrefaçons).
- La disponibilité permanente des produits (et notamment la gestion des pénuries de médicaments)
- Accès au soin pour tous
- Des besoins clients complexes

Longtemps considérée comme une industrie à part, l'industrie pharmaceutique va devoir de plus en plus évoluer afin de répondre aux contraintes auxquelles elle doit faire face.

Les industriels doivent redoubler d'efforts pour garantir un niveau de qualité et de sécurité de plus en plus complexe pour leurs produits (on peut citer des thématiques comme la mise en place de la sérialisation et de dispositif anti-effraction sur les lignes de conditionnement, obligatoire depuis février 2019 pour les médicaments à destination de l'UE [18] ou encore la maîtrise de l'intégrité des données aussi appelé Data Integrity, sujet de préoccupation de plus en plus présent lors des inspections des autorités de santé). [19]

La réglementation évoluant constamment, une volonté de simplification a vu le jour en février 2017 avec un accord de reconnaissance mutuelle des inspections BPF entre l'Union Européenne et d'autres pays (Australie, Canada, Israël, Japon, Nouvelle Zélande, Suisse et USA). Une fois l'accord en place, les inspections BPF seront remplacées par des échanges des rapports d'inspections. Ainsi, tous les membres de l'accord seront reconnus comme capables de mener des inspections BPF, le rapport d'inspection pourra remplacer les inspections des autres membres. [20]

Les industriels doivent aussi tenir compte de l'environnement et de leur rôle social (notamment concernant la politique de prix des médicaments, les délais de livraison et les stocks).

Les industries pharmaceutiques ne sont donc pas totalement des industries « à part » et le Lean peut donc s'adapter aux contraintes des BPF et même contribuer au respect de celles-ci. En revanche, certaines contraintes inhérentes au domaine pharmaceutique ne sont pas compatibles avec le Lean.

Partie 2 : Le processus de gestion des déviations sur un site de production pharmaceutique

2.1. L'organisation d'un site de production de forme sèche

Le médicament n'est pas un produit comme les autres, selon la définition du médicament de l'ANSM : « il possède des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ou peut être utilisé ou administré en vue d'établir un diagnostic médical ». Ce médicament doit obtenir une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) après évaluation du rapport bénéfice / risque. De plus, en France, une autorisation d'ouverture doit être délivrée à chaque laboratoire pharmaceutique. Ainsi, l'article du Code de la Santé Publique L. 5124 -2 définit les différentes responsabilités du pharmacien responsable puisque chaque établissement pharmaceutique doit avoir un pharmacien délégué devant veiller au respect de la réglementation pharmaceutique sous la responsabilité d'un pharmacien responsable. On retrouve cette exigence en fabrication mais aussi dans toute activité pharmaceutique (l'importation, la distribution ou le statut d'exploitant par exemple). Par ce statut particulier, un pharmacien responsable doit être nommé au conseil d'administration de l'entreprise afin d'exercer la responsabilité des activités pharmaceutiques [21]. Le pharmacien responsable engage sa responsabilité juridique personnelle vis-à-vis des activités pharmaceutiques.

Les différentes étapes de production d'une forme solide peuvent être divisées en 2 parties :

- la fabrication qui regroupe les activités de pesée, granulation, compression (ou répartition pour les gélules) et, si besoin, le pelliculage.
- le conditionnement qui regroupe les activités de conditionnement primaire et secondaire.

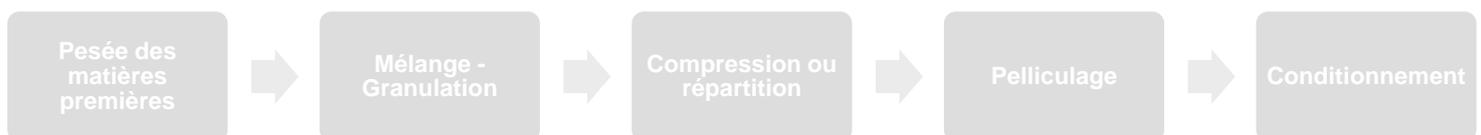


FIGURE 5: FLUX DE PRODUCTION

La production regroupe également les activités supports comme par exemple la maintenance, le contrôle qualité, l'assurance qualité, le planning, la qualification des équipements...

Une fois le conditionnement effectué, les lots produits doivent être libérés par un pharmacien afin de quitter le site de production et d'être mis sur le marché. Ce pharmacien est le délégué du pharmacien responsable. La décision du pharmacien libérateur sur la conformité ou non du lot repose sur les résultats à libération fournis par le contrôle qualité, la revue de l'intégralité du dossier de lot et par l'évaluation d'absence de non-conformité. La décision se fait à l'aide du dossier de lot, dossier qui regroupe toutes les caractéristiques et informations sur la production du lot. Si la production du lot a fait l'objet d'un écart, alors, un processus de déviation est engagé et une investigation doit être réalisée afin d'écarter tout risque pour le patient.

2.2. Les déviations et CAPA

Les déviations sont les événements qualité les plus souvent rencontrés et concernent la production, le contrôle et la libération des produits mais aussi les systèmes qualité, les systèmes informatisés, les équipements... Les déviations concernent les secteurs où les opérations BPF ont lieu et sont des écarts imprévus par rapport aux référentiels réglementaires (BPF, dossier d'AMM, pharmacopées...) et aux référentiels internes (procédures, modes opératoires, techniques, normes, spécifications) du site de production. Comprendre une déviation et déterminer son origine permet d'évaluer les risques entraînés par celle-ci et de trouver des solutions pour éviter que cela ne se reproduise. Il est alors important de tracer les actions mises en œuvre.

La procédure générale de gestion des déviations est une procédure clé du système qualité d'un site de production pharmaceutique. Selon le chapitre 1 des BPF et l'ICH Q10 (système qualité pharmaceutique), « l'entreprise pharmaceutique doit bénéficier d'un système d'action préventives et correctrices issues des investigations sur les réclamations, les refus, les non-conformités, les rappels, les déviations, les écarts d'audit et d'inspection et les tendances observées par le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit ». Un système CAPA doit donc être appliqué et l'efficacité des actions doit être évaluée.

Pour cela, l'entreprise doit mettre en place une organisation particulière afin d'établir l'origine de ces événements au travers d'investigations et de rendre possible l'amélioration du produit et du procédé. Le niveau d'effort fourni et la documentation de l'investigation doivent être proportionnels au niveau du risque. Le risque étant défini comme la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité (conformément à la ligne directrice ICH Q9).

2.3. Le traitement et le suivi des déviations

2.3.1 L'enregistrement

Lorsqu'un écart (aussi appelé anomalie ou déviation) imprévu est détecté et que celui-ci peut avoir un risque d'impact sur un produit ou un système, il doit être enregistré afin de garder une trace de son existence. Les déviations sont une source d'amélioration permanente et doivent faire l'objet d'une traçabilité particulière.

Tous les produits concernés (s'il y en a) doivent être mis en sécurité (c'est-à-dire isolés et bloqués) et identifiés de façon appropriée afin de permettre l'investigation. La personne ayant détecté l'écart doit le signaler via un formulaire qu'il a à disposition, qui est ensuite reporté à un responsable ou à l'assurance qualité afin de traiter le problème le plus rapidement possible. L'enjeu à cette étape est de signaler l'événement immédiatement afin de prendre les dispositions appropriées. La transparence est un élément important des industries de santé, plus vite un écart est signalé et plus vite il sera possible de réagir pour limiter les dérives et les conséquences sur la qualité d'un produit encore présent sur le site ou déjà à l'extérieur (dans un centre de distribution ou sur le marché).

L'événement doit ensuite être documenté afin de décrire le plus précisément possible le problème et les conditions dans lesquelles il est apparu.

Il est donc important de décrire factuellement l'événement en développant le contexte de la découverte du défaut. Les éléments préliminaires permettent de connaître la description du problème, l'identification de la personne ayant détecté l'écart, la localisation et le moment d'apparition du défaut, les références des produits, équipements, processus, les conditions de l'apparition de l'événement (étape du process, personnes impliquées...), les actions mises en place immédiatement, ainsi que la ou les hypothèses sur la cause...

Toutes ces informations préliminaires collectées permettent au service qualité d'évaluer le risque de l'événement.

2.3.2 L'évaluation

Un processus d'acceptation de l'événement peut ensuite intervenir, le responsable du secteur concerné définit le niveau de déviation selon 3 niveaux : critique, majeure ou mineure.

Les déviations critiques font l'objet d'un traitement particulier pour établir des mesures appropriées puisque ce niveau d'anomalie affecte la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un produit de manière significative et peut conduire à un risque pour le patient. Elles doivent faire l'objet de rapid alerts en Europe ou de field alert reports aux Etats-Unis.

L'objectif de ces alertes est d'identifier rapidement les défauts qualité des produits distribués qui peuvent potentiellement avoir un risque pour la sécurité du patient.

On retrouve par exemple dans cette catégorie :

- Les mix-up ou erreurs d'identification, c'est-à-dire qu'un produit se retrouve dans un autre produit.
- Les contaminations bactériennes.
- Les changements chimiques, physiques ou les détériorations d'un produit distribué [22]

2.3.3 La cotation du risque qualité

L'assurance qualité va évaluer la déviation et établir la cotation sur 3 critères (sévérité, occurrence et détectabilité).

Ces 3 critères permettent d'avoir le niveau de risque qualité de la déviation : critique, majeure ou mineure.

Le niveau de déviation majeur impacte la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un produit de manière non-critique et la déviation classée en mineure va impacter un équipement, une matière, la documentation... mais pas la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un produit.

Pendant la cotation, le service qualité va déterminer si une anomalie similaire est déjà survenue dans le secteur concerné ou dans un autre secteur, sur l'équipement ou sur un autre, sur la même étape de fabrication ou une autre, sur le même produit ou sur un autre produit

pendant une période donnée. De cette manière, il sera possible d'orienter la réflexion et permettre d'éviter que la déviation n'apparaisse de nouveau.

L'assurance qualité identifiera également les événements similaires ayant déjà eu lieu mais établira également l'étendue potentielle du défaut (autre produit, lot, équipement...).

2.4. La gestion des investigations

Une investigation est systématiquement réalisée pour déterminer les causes racines (root causes) des déviations afin de déterminer des CAPA.

Le service concerné par la déviation est en charge de mener l'enquête en support avec l'assurance qualité et de tout autre secteur s'avérant pertinent (CQ, maintenance...) afin de lister les hypothèses des causes probables et de collecter les éléments permettant de valider ou non ces hypothèses (historique, revue de la documentation, vérification de l'impact sur d'autres lots, contrôles complémentaires...). Ainsi, des actions correctrices ou d'expertises pourront être choisies (par exemple le tri d'un produit, une intervention de la maintenance, des analyses complémentaires ou la mise en place d'une étude).

2.4.1 Objectifs

L'objectif principal de l'investigation est la détermination de la cause racine (root cause), c'est-à-dire savoir expliquer pourquoi le défaut apparaît. Ainsi, l'impact système et produit pourront être évalués.

2.4.2 Evaluation de l'impact

L'investigation permettra d'évaluer systématiquement l'impact système et produit de la déviation. La détermination avec précision de l'étendue de la déviation permet de mettre en évidence si d'autres produits ou systèmes sont impactés.

L'impact produit est recherché et représente le risque d'avoir impacté la qualité, l'efficacité, l'innocuité, la stabilité et/ou la biodisponibilité d'un produit semi-fini ou fini ou pouvant nuire à son utilisation ou à sa vente. Il existe 3 niveaux d'impact produit :

- Mineur, s'il n'y a pas d'impact sur le lot concernant la pureté, sécurité, identité, efficacité... (par exemple un dosage OOT, c'est-à-dire hors tendance, sans risque en stabilité).

- Majeur, s'il y a un impact potentiel sur un lot sur le marché sur ces mêmes critères ou s'il y a un impact réel sur un lot non distribué (par exemple un mix-up en cours de production).
- Critique, s'il y a un impact probable sur un produit sur le marché sur ces critères (par exemple une pollution d'une matière utilisée sur des lots libérés).

Pour identifier ce type de risque, des tests complémentaires peuvent être effectués (dosage, prélèvements pour contrôle statistique des masses/épaisseurs/dureté/aspects...) ainsi que des actions d'expertise (technique ou scientifique).

L'impact système permet d'identifier une dérive et/ou une récurrence de la non maîtrise de la qualité d'un produit ou d'un système qualité en place. De la même façon que l'impact produit, il existe 3 niveaux d'impact système :

- Mineur, lorsque l'écart impacte les exigences d'une procédure ou une pratique GxP (par exemple l'oubli ponctuel d'un contrôle).
- Majeur, lorsque l'écart, plus important, impacte les exigences d'une procédure ou une pratique GxP (par exemple lorsqu'il y a plusieurs défaillances dans un système qualité).
- Critique, lorsque l'écart enfreint la réglementation en vigueur et est la conséquence de l'échec de plusieurs contrôles d'un système qualité (par exemple une perte de données sur plusieurs lots).

2.4.3 La cause racine

L'investigation permettra surtout de trouver la cause racine (root cause) grâce à des outils de gestion du risque tel que l'outil 5M aussi appelé diagramme d'Ishikawa. La cause racine n'est pas, dans la majorité des cas, du fait d'un seul écart mais souvent de l'accumulation de plusieurs écarts. Toute l'investigation repose sur des faits : des preuves et des données.

Une fois la root cause identifiée, le plan d'action CAPA peut être établi afin d'éviter une récurrence et prévenir l'occurrence de la déviation. De plus, l'impact sur d'autres produits/procédés doit être évalué.

Si la cause racine n'a pas été identifiée, les investigations devront s'étendre aux opérations suivantes et précédentes.

2.4.4 La clôture de l'investigation

La clôture de l'investigation est possible lorsque l'enquête est terminée et que les CAPA sont définies. L'AQ doit donc veiller à ce que le problème ait été creusé jusqu'au bout.

L'AQ va alors classer l'origine de la déviation dans une catégorie 5M (Matériels, Méthodes, Main d'œuvre, Matières ou Milieu), définir le niveau de récurrence et évaluer le niveau de risque qualité réel de la déviation (cotation de la sévérité, de l'occurrence et de la détectabilité suite à l'investigation).

Une revue d'efficacité peut être demandée afin de suivre l'efficacité des actions mises en place.

2.5. La mise en œuvre des CAPA

2.5.1 Objectif

Chaque cause première doit être associée à un plan CAPA afin de prévenir la récurrence de la déviation. L'objectif est d'améliorer les produits et les procédés sans introduire de nouveaux risques. Les différentes actions sont décrites, attribuées à des personnes précises et possèdent un délai de réalisation en lien avec la sévérité de l'écart. Des actions immédiates sont également nécessaires pour prévenir la survenue d'un nouvel écart dans l'attente d'actions à moyen ou long terme.

On distingue 3 types d'actions (selon ICH Q10) :

- Les actions correctrices qui **corrigent une non-conformité** sur un produit (tri pour comprimés cassés ou retraitement d'un grain pour reséchage par exemple).
- Les actions correctives qui visent à **éliminer la cause** d'une non-conformité détectée et à prévenir la **récurrence** de la déviation dans un contexte similaire.
- Les actions préventives qui éliminent la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une situation potentiellement indésirable pour **prévenir son occurrence**, c'est-à-dire son apparition initiale.

L'action corrective permet donc d'éviter la récurrence et l'action préventive permet d'éviter l'occurrence (ISO 9000 :2015).

2.5.2 Le suivi des CAPA

Le suivi des CAPA est un enjeu tout particulièrement important, ces actions devront être suivies rigoureusement jusqu'à leurs réalisations et de manière périodique. Lorsque l'action a été mise en place, le service qualité revoit et valide les CAPA avant leurs clôtures.

- Ces CAPA, ainsi que les coûts et impacts des écarts sont suivis dans les revues de direction et lors des revues annuelles des produits (appelés APR ou QPR). La mise en place de KPI (indicateurs clés de performance) est ici importante pour assurer le suivi des investigations et des CAPA lors des revues qualité du site.
- Périodiquement, des analyses de tendances et de récurrences sont effectuées afin d'évaluer l'efficacité des CAPA, détecter d'éventuelles récurrences non identifiées et créer des actions associées.

2.6. La revue d'efficacité

La revue d'efficacité est la vérification de l'efficacité d'une action par l'analyse de l'absence de nouvelles récurrences de l'évènement sur une période donnée. Cette revue permet donc de vérifier l'impact effectif sur l'occurrence des faits ayant conduit à la déviation. Le service qualité statue sur la mise en place d'une revue d'efficacité une fois les CAPA effectuées.

2.7. La clôture de la déviation

Une fois tous ces éléments complétés, la déviation peut être clôturée et archivée. Elle pourra être demandée lors d'un audit ou une inspection, sera consultée lors de la libération de lot et présente dans le dossier de lot. Il est donc important qu'il y ait toutes les informations et qu'une personne extérieure puisse comprendre à la seule lecture de la déviation :

- L'écart (ce qu'il s'est passé et les actions immédiates)
- La root cause (pourquoi cet événement s'est produit) et l'investigation
- L'impact produit et système
- Les CAPA

Il y a donc une nécessité d'être exhaustif (ce qui n'est pas écrit ne s'est pas réalisé) et d'être précis, sans ambiguïté (pas d'interprétation possible).

Certaines déviations ne nécessitent pas nécessairement une investigation formalisée si la cause racine est clairement identifiée dès la création de la déviation. De plus, certaines déviations ne nécessitent pas forcément de CAPA selon les résultats de l'investigation.

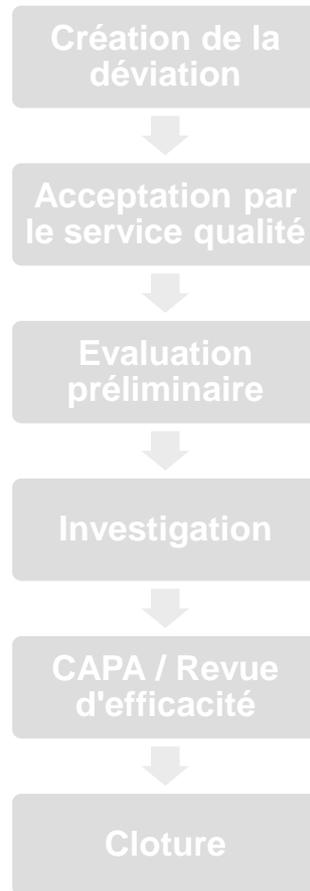


FIGURE 6: PROCESSUS DEVIATION/CAPA

Cette approche de la gestion du risque peut être qualifiée d'approche « ad hoc », c'est-à-dire que le processus d'analyse de risque dans le couple déviation / CAPA est une analyse ponctuelle qui correspond à la situation constatée à l'instant T et souvent relativement peu formelle. Cette évaluation est créée dans le but de traiter un problème bien spécifique dans une situation rencontrée en routine. On retrouve également dans cette famille le processus de change control ou de réclamation.

Il est important de noter que d'autres approches de l'analyse de risque existent, ces outils beaucoup plus formels permettent de faire vivre l'analyse de risque de façon continue. L'analyse de risque pourra ainsi être mise à jour tout au long de la vie du processus concerné. Cette approche peut être utilisée lors de situations hors routine, identifiées à risque ou dans

le cadre d'un plan maître de gestion des risques avec pour objectif d'accroître le nombre de CAPA préventives. L'objectif de ce dernier est de démontrer un niveau de maîtrise supérieur (les risques sont alors anticipés par rapport au processus de déviation). Les autorités de santé s'intéressent de près à cette démarche qui devient de plus en plus incontournable. L'analyse de risque pourra permettre d'exposer les différents risques identifiés par l'industriel mais surtout les actions mises en place afin de prévenir ces risques.

On peut citer comme exemple d'événements pouvant faire l'objet d'analyses des risques : le transfert d'un nouveau produit, la mise en place d'un nouvel équipement (ou tout autre projet) ou la réalisation d'une étude sur un sujet qualité spécifique (la prévention de la contamination croisée par exemple).

Partie 3 : Les différentes approches standardisées de gestion du risque

3. La place de l'analyse des risques dans l'industrie pharmaceutique

3.1. Exemples de risques industriels non maîtrisés

Tous les secteurs industriels sont confrontés aux risques. Plusieurs exemples médiatiques sur les dernières décennies permettent de comprendre les enjeux de la gestion des risques et la nécessité de la mettre en place :

Dans l'agroalimentaire :

A la fin de l'année 2017, Lactalis rappelle 600 lots de lait infantile suite à la détection d'infection aux Salmonella Agona. Plusieurs nourrissons ont été contaminés et l'entreprise est encore actuellement au cœur d'un scandale sanitaire. L'usine impactée par le défaut a même été fermée temporairement lors de l'affaire. [23]

L'entreprise Mars a été contrainte de rappeler en Février 2016 des produits (Mars, Snickers et Célébrations) dont la date de péremption était entre le 19 juin 2016 et 8 janvier 2017 dans 55 pays, suite à la découverte de petits bouts de plastique rouge par un consommateur dans un produit. L'enquête a montré que les morceaux provenaient d'un des filtres protecteurs utilisé en production. [24]

L'entreprise Perrier a été contrainte de retirer 160 millions de bouteilles en 1990 suite à la découverte de traces de benzène suite à un non-replacement périodique d'un filtre en charge d'arrêter les impuretés. Suite à l'affaire, les ventes se sont effondrées et n'ont retrouvé leur niveau de 1989 qu'en 2013 ! Par ailleurs, l'entreprise a été rachetée par Nestlé en 1992. [25]

En 2013, un grossiste néerlandais Willy Selten est responsable du « scandale de la viande de cheval ». La viande de cheval était étiquetée en tant que viande de bœuf afin de la vendre plus cher. Les entreprises concernées (Nestlé, Findus, Panzani, Ikea...) ont vu leurs images fortement dégradées avec des pertes financières importantes. [26]

Nouvelles technologies :

L'affaire du Samsung Galaxy Note 7 : la batterie du téléphone était à risque de prendre feu ou même d'exploser. Cette affaire a contraint Samsung à suspendre les ventes et à rappeler 2,5 millions d'exemplaires, écornant au passage l'image de l'entreprise et laissant le principal concurrent : l'iPhone 7 d'Apple dominer les ventes. [27]

Matériorigilance :

-Le cas des « implant files » : Novembre 2018, de nombreux médias dans le monde entier ont enquêté sur les manques de contrôles des implants médicaux, notamment l'absence d'essai clinique, l'autorisation par des organismes privés notifiés de délivrer le marquage CE avec une évaluation insuffisante (une journaliste avait alors réussi à faire certifier un filet de mandarines en tant que prothèse) et la mauvaise gestion des incidents. Des mesures ont été prises par les autorités de santé partout dans le monde et des enquêtes sont toujours en cours. [28]

-Haemonectics et l'EFS: des particules étrangères ont été retrouvées dans des poches de plasma les dispositifs d'aphérèse Haemonetics au sein de plusieurs sites de l'EFS pendant l'été 2018. L'ANSM a ouvert une enquête afin de déterminer l'origine de ces particules (qui n'a pas été confirmée à ce jour mais ne correspondent pas à des particules de joint ou d'un autre élément du dispositif mais probablement à du sang coagulé). La lettre d'injonction du 16 janvier 2019 de l'ANSM à l'EFS précise que l'EFS doit mettre en place des plans de maintenance préventive et un plan de surveillance des anomalies liées aux séparateurs d'aphérèse. [29] [30]

L'industrie pharmaceutique a aussi été au cœur d'affaires médiatiques :

- L'affaire de la Josacine empoisonnée : en 1994, un enfant de 9 ans décède suite à la prise de Josacine. Du cyanure a été détecté dans le flacon de Josacine. Tous les patients ont dû rapporter d'urgence dans les pharmacies les flacons en leurs possessions : rappel de tous les lots. L'investigation a finalement écarté la responsabilité du laboratoire et l'origine criminelle a été mise en évidence. [31]

-L'affaire Médiator : en 2007 Irène Frachon, pneumologue, lance une alerte sur les effets indésirables de ce médicament créé en 1976 provoquant une HTAP et une valvulopathie, permettant son retrait en 2009. Ce médicament proche de la classe des amphétamines, initialement prescrit pour le diabète de type 2, a aussi été prescrit en tant que coupe faim.

Deux autres médicaments proches du Médiator ont été retirés du marché en 1997 : le Pondéral et l'Isoméride. En 2009, le lien entre cardiotoxicité et prise de Médiator est mis en évidence : les patients ont 3,5 fois plus de risques de subir un remplacement valvulaire que les autres. Plusieurs milliers de victimes ont été indemnisées 10 ans plus tard pour un total de 115,9 millions d'euros payés par le laboratoire Servier. Un procès pénal est prévu en septembre 2019. [32]

-En avril 2018, un lot d'Optimizette Gé 75 µg a été rappelé par le laboratoire Majorelle suite à la découverte de plaquettes non conformes avec 21 comprimés ne contenant pas de principe actif contraceptif (contre 28 comprimés par plaquette habituellement). [33]

- L'affaire du Furosémide Téva mal conditionné : En 2013, un pharmacien lance une alerte suite à la plainte d'une patiente qui assure être inhabituellement somnolente. Dans le blister de furosémide est retrouvé un comprimé de zopiclone. Deux lots sont immédiatement rappelés face à cette suspicion de mix-up (présence d'un produit dans un autre produit). Cependant, on apprend ensuite le décès d'une personne prenant ce traitement. L'ANSM ouvre une enquête pour homicide et blessures involontaires, mise en danger de la vie d'autrui, tromperie aggravée et administration de substances nuisible. L'enquête a permis d'écarter la responsabilité du laboratoire (la personne âgée avait mélangé les deux médicaments) mais les conséquences pour l'image de l'entreprise ont été réelles. [34]

-L'affaire du Valsartan : des contrôles ont révélé que la teneur en impuretés NDMA et NDEA dans des médicaments à base de sartan était supérieure aux limites définies par l'EMA. L'inspection du fabricant, Zhejiang Huahai, a montré des manquements dans les investigations conduites par le site concernant la détection de ces impuretés dans le valsartan. Ces impuretés, appelées nitrosamines, se forment lors de la synthèse du noyau tétrazole en cours de procédé :

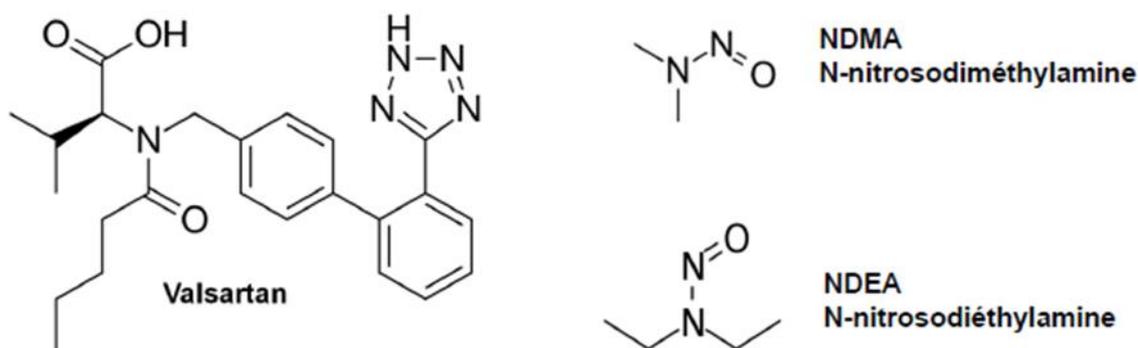


FIGURE 7: STRUCTURE DU VALSARTAN ET IMPURETES NDMA ET NDEA

Ces composés sont classés comme potentiellement cancérogènes chez l'homme par l'OMS, la limite toxicologique définies par l'EMA est de 0,3 ppm pour le NDMA et 0,082 ppm en NDEA.

Plusieurs lots ont été rappelés durant l'été 2018 puis de septembre à décembre 2018, entraînant des tensions d'approvisionnement et des risques d'interruption de traitement sans avis médical chez les patients. Le certificat de conformité du fabricant a été suspendu et l'analyse a été élargie à 4 autres sartans (irbésartan, candésartan, losartan et olmésartan). En début d'année 2019 des lots d'irbésartan et de losartan ont été rappelés. Une décision européenne a été mise en place en janvier 2019 pour le contrôle en NDMA et NDEA des matières premières avant toute mise en production des médicaments à base de sartan afin d'éviter l'exposition des patients. Lors des investigations, d'autres impuretés de la famille des nitrosamines (notamment le NMBA, acide N-nitroso-N-méthyl-4-aminobutyrique) ont été détectées dans cette classe de médicament. L'origine de ces impuretés proviendrait de modifications apportées au procédé de fabrication. [35]

Le médicament est un produit sensible, au cœur de la santé publique. Il s'adresse à des patients dont l'organisme est potentiellement fragilisé, il convient donc que le médicament ne soit pas source de risques supplémentaires. Les conséquences sont lourdes pour les industriels, même lorsque leurs responsabilités sont écartées. L'image de l'entreprise est souvent fortement dégradée suite aux affaires médiatiques et les consommateurs ou patients perdent confiance envers le producteur. Au vu de ces crises parfois violentes, du risque médiatique, des fabrications des produits de santé de plus en plus mondialisées, les inspections des autorités paraissent plus que jamais nécessaires avec la collaboration des industriels qui doivent faire preuve de transparence grâce à une meilleure gestion des risques.

3.2. La gestion des risques et l'ICH Q9

Le risque est la probabilité d'occurrence d'un événement indésirable. [36]

Le risque est la combinaison de la gravité d'un événement associé à sa probabilité. Un troisième élément permet de définir le risque : le niveau de contrôle (qui peut être la détectabilité par exemple).

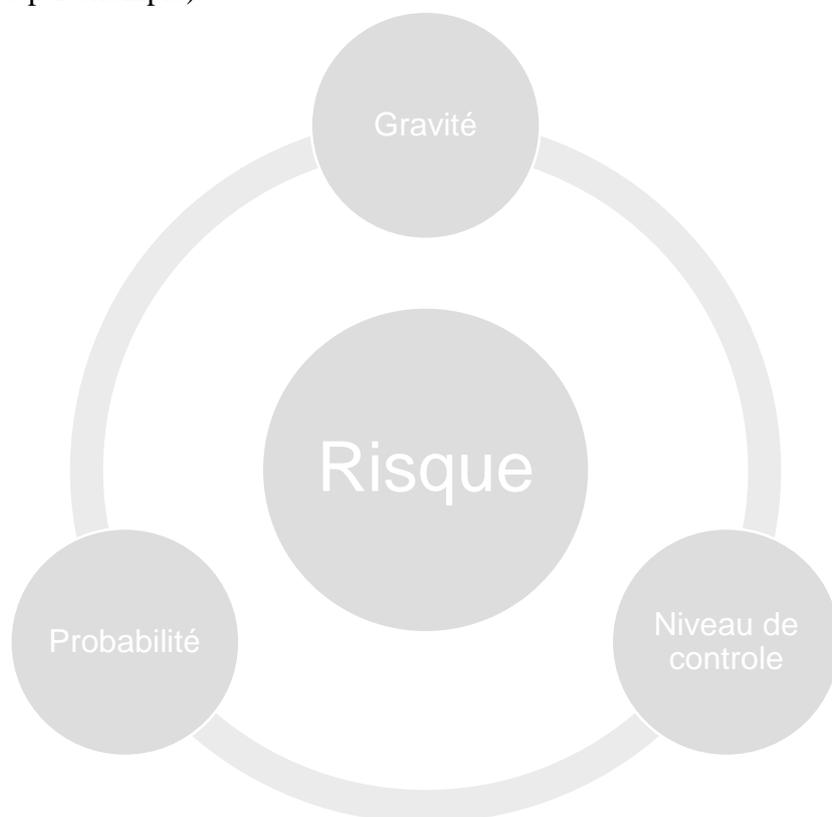


FIGURE 8: REPRESENTATION DU RISQUE

Le risque principal évalué lors des investigations des déviations est le risque patient. L'ICH Q9 précise "In relationship to pharmaceuticals, although there are a variety of stakeholders, including patients and healthcare professionals as well as government and industry, the protection of the patient by managing the risk to quality should be considered of prime importance".

En effet, lors de l'analyse de risque qui est effectuée, c'est le risque patient qui est au cœur des préoccupations (et dans une moindre mesure les enjeux sur la productivité, les rendements et destructions).

Les autres risques auxquels s'expose le fabricant lors de la fabrication sont les risques de réclamations, les risques de rupture de stock, de rappels de lot, le risque de dégradation de l'image pour le groupe ou pour le site de production, les sanctions financières et dans les cas les plus extrêmes les risques de fermeture partielle ou définitive du site de production.

Pour répondre aux investigations, plusieurs outils d'analyses des risques peuvent être utilisés. L'ICH Q9 (publié en 2005) a permis de conceptualiser la gestion du risque et de poser un cadre international aux industriels. On peut y retrouver plusieurs outils à disposition permettant d'identifier, évaluer et prioriser les risques mais aussi les objectifs généraux de la gestion du risque qualité. Ces outils doivent rester pratiques et faciliter l'amélioration continue, la performance des procédés, le cadre réglementaire et la conformité GxP. Grâce à ces outils, le risque peut être identifié, analysé et évalué afin de réduire le risque et le rendre acceptable comme le montre la figure ci-dessous :

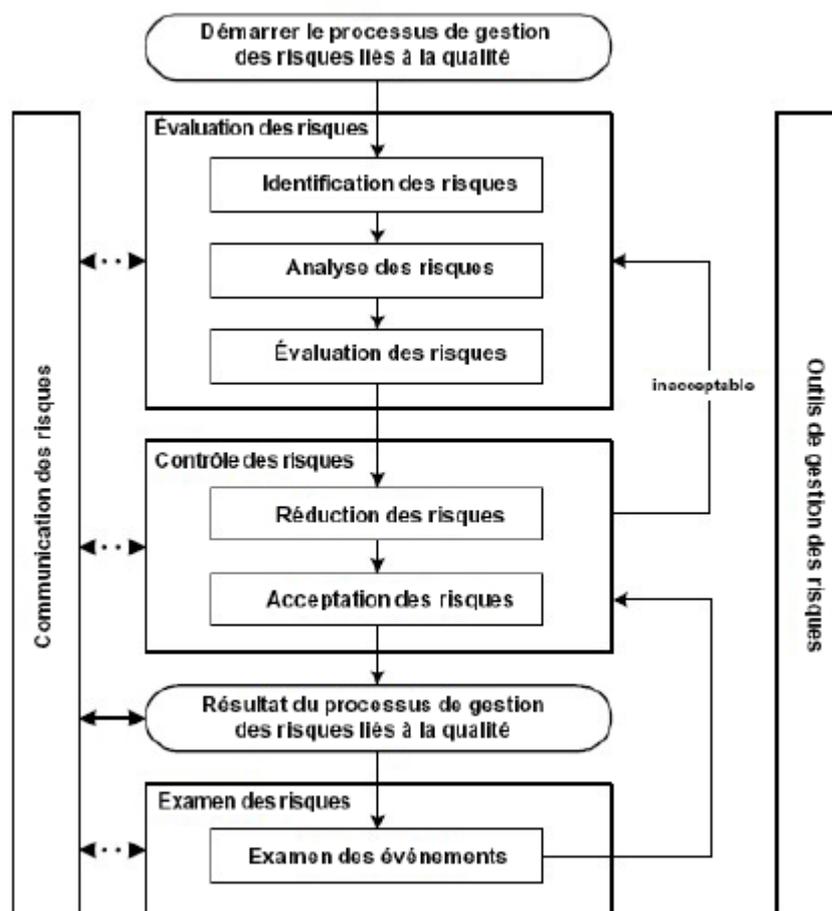


FIGURE 9: APERÇU D'UN PROCÉDE DE GESTION DU RISQUE QUALITE CLASSIQUE (ICH Q9)

Ces principes peuvent être appliqués tout au long de la vie du produit.

Les grands principes retrouvés dans ces outils sont la compréhension des processus, produits, systèmes, équipements... afin d'identifier les failles et les risques associés, les causes, les

effets, les occurrences et les détectabilités. Ces risques peuvent ensuite être côtés afin d'évaluer leurs niveaux de risque et les paramètres critiques.

Les niveaux de risque ainsi obtenus permettent de prioriser les CAPA et contrôler l'efficacité de ces actions. Ces étapes sont réalisées grâce à une équipe pluridisciplinaire dans le but de favoriser le partage des connaissances et expériences.

Les bénéfices attendus de la gestion du risque qualité sont :

- Une meilleure compréhension des produits et des processus associés grâce à la démarche proactive que nécessitent les différents outils.
- Une réduction de la variabilité aboutissant à une qualité plus constante et maîtrisée.
- Une augmentation de la robustesse d'un procédé et plus d'efficacité.
- Une meilleure anticipation.
- Gain de temps et d'argent en permettant de faire preuve d'adaptation.
- Le développement de la « culture des actions préventives » permettant de mettre en place des actions avant l'apparition d'un problème. Cette notion d'anticipation est la démarche inverse de la déviation qui est une démarche « ad-hoc ».
- L'amélioration de la communication et du partage de connaissance aussi bien en interne qu'en externe (avec les autorités réglementaires par exemple).

La gestion du risque permet donc principalement d'anticiper en identifiant les risques potentiels avec une vision long terme, d'être proactif en gérant les risques connus avant la survenue d'un événement indésirable et surtout d'être réactif lorsqu'un événement indésirable apparaît. Les analyses de risque sont exigées ou fortement recommandées par les autorités de santé. Par exemple, pour certains sujets comme l'intégrité des données (data integrity) l'agence du médicament du Royaume Uni, la MHRA, précise dans son « Data Integrity guidance » de Mars 2018 « Organisations are expected to implement, design and operate a documented system that provides an acceptable state of control based on the data integrity risk with supporting rationale. An example of a suitable approach is to perform a data integrity risk assessment (DIRA) where the processes that produce data or where data is obtained are mapped out and each of the formats and their controls are identified and the data criticality and inherent risks documented».

La gestion du risque qualité étant plus que jamais un sujet d'actualité et de plus en plus nécessaire, le PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) créé en 1995 et comptant actuellement 52 autorités participantes, tiendra son séminaire annuel en Septembre 2019 à Chicago sur la « gestion du risque durant le cycle de vie du produit » avec la participation de la FDA.

Il est important de noter que la gestion du risque qualité ne permet en aucun cas d'éviter de se conformer aux exigences réglementaires. Un plan d'action long terme doit toujours être mis en place et associé à des actions immédiates pour les risques inacceptables.

3.3. Les différentes méthodes d'analyse des risques

Toutes les analyses de risque ont des objectifs différents et des applications différentes. En revanche, on peut retrouver des points communs dans les différentes méthodes :

- La création d'une équipe pluridisciplinaire avec des personnes expérimentées mais aussi « naïves » qui vont apporter une vision extérieure et un leader qui va poser les questions afin de répartir la parole et permettre à chacun de s'exprimer et de s'écouter. Cette équipe possède donc des compétences complémentaires afin de répondre au mieux à la problématique. Cette problématique doit être clairement définie tout comme le cadre et la portée de l'analyse.
- La documentation (aussi bien la documentation technique, méthodologique, ou de traçabilité...).
- La liberté de parole : il n'y a pas de questions bêtes, l'équipe doit travailler avec une certaine ouverture d'esprit pour réaliser le brainstorming.
- La connaissance du process : les experts présentent à l'équipe le fonctionnement du process.
- Le partage d'expérience et de connaissance, ne pas hésiter à demander des explications.
- Une personne de l'équipe est désignée pour expliquer l'outil, les objectifs et les étapes afin que toute l'équipe comprenne et s'accorde sur les objectifs de l'analyse de risque et de son périmètre (par exemple : étude du risque de contamination croisée / mix-up ou de corps étranger dans un secteur particulier ou un équipement particulier).

Tous ces éléments permettent de répondre aux différents objectifs des analyses des risques :

- Comprendre tous types d'événements pouvant impacter un système, un produit, un processus, un équipement... Tout ceci afin d'identifier les risques, les causes, les effets, les occurrences et les moyens de contrôle (comme la détectabilité par exemple).
- Evaluer la criticité des risques potentiels afin de mettre en place un plan d'action priorisé afin d'améliorer le système étudié.
- Contrôler l'efficacité des actions menées.
- Documenter les analyses afin de valoriser les connaissances notamment via le suivi du plan d'action et la mise en place de revues d'efficacité.
- Les analyses de risque sont des excellents moyens de communication (aussi bien en interne que lors d'un échange avec un auditeur ou inspecteur).

Les méthodes d'analyse de risques peuvent être séparées en deux familles :

- L'analyse de risque avec une approche à priori, permettant d'identifier et d'analyser les signaux pour identifier les risques potentiels et augmenter le niveau de contrôle avant l'apparition des événements (anticipation).
- L'analyse de risque avec une approche à posteriori (ad-hoc), permettant de comprendre et de déterminer les causes premières d'un événement étant apparu à un instant T afin d'évaluer le risque pour définir des CAPA et contrôler les risques dans le contexte de l'événement.

Dans tous les cas on retrouvera presque toujours les notions suivantes :

- La gravité selon l'impact sur le patient, la réglementation, l'entreprise ou l'image/la réputation.
- La probabilité d'apparition du risque.
- La criticité du risque (combinaison de la probabilité avec la gravité)
- Les niveaux de contrôle qui correspondent aux actions qui vont modifier le risque (qui vont soit permettre de l'éviter, de le rendre acceptable ou de le détecter facilement).
- La combinaison des criticités et des niveaux de contrôles donnera un profil de risque qui permettra de prioriser les actions à mettre en place.

3.4. Le profil de risque et la priorisation :

Le profil de risque peut être représenté sous cette forme :

- Sur l'axe des X, la gravité.
- Sur l'axe des Y, la probabilité.
- La forme en gris représente le niveau de contrôle.

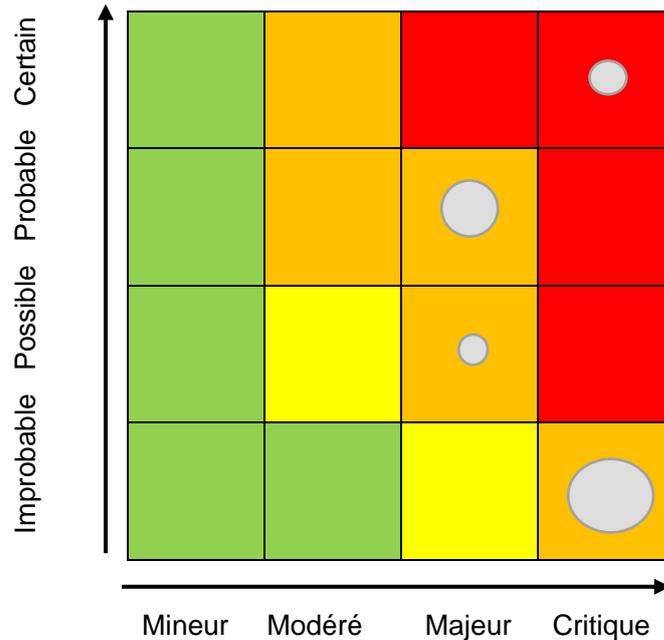


FIGURE 10: PROFIL DE RISQUE

Sur cette représentation le risque le plus élevé est le risque avec la probabilité élevée, la gravité élevée et un niveau de contrôle faible. En revanche, le deuxième risque à la gravité « critique » sera finalement jugé « majeur », puisqu'il est improbable et que son niveau de maîtrise est élevé.

Une fois les profils de risque obtenus, les risques pourront être classés en 4 catégories :

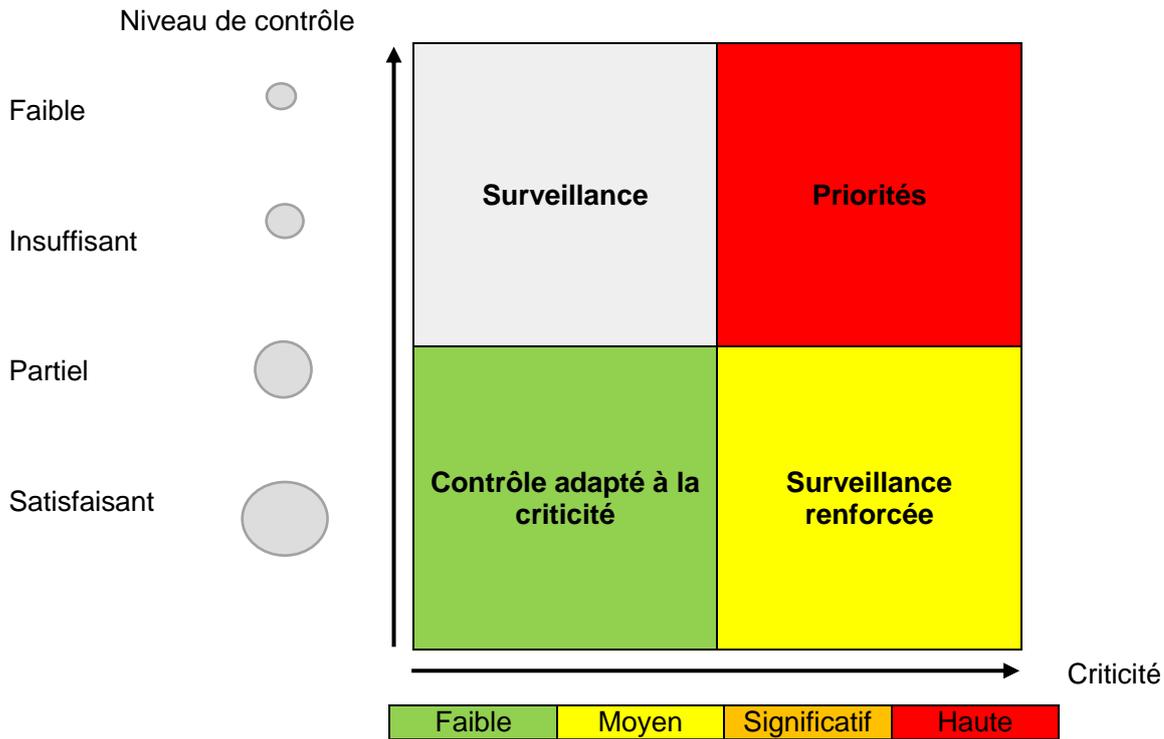


FIGURE 11: PRIORISATION DU RISQUE EN FONCTION DU PROFIL DE RISQUE

Ainsi, ces catégories permettent de mettre en place une stratégie de traitement, de priorisation et de réduction des risques :

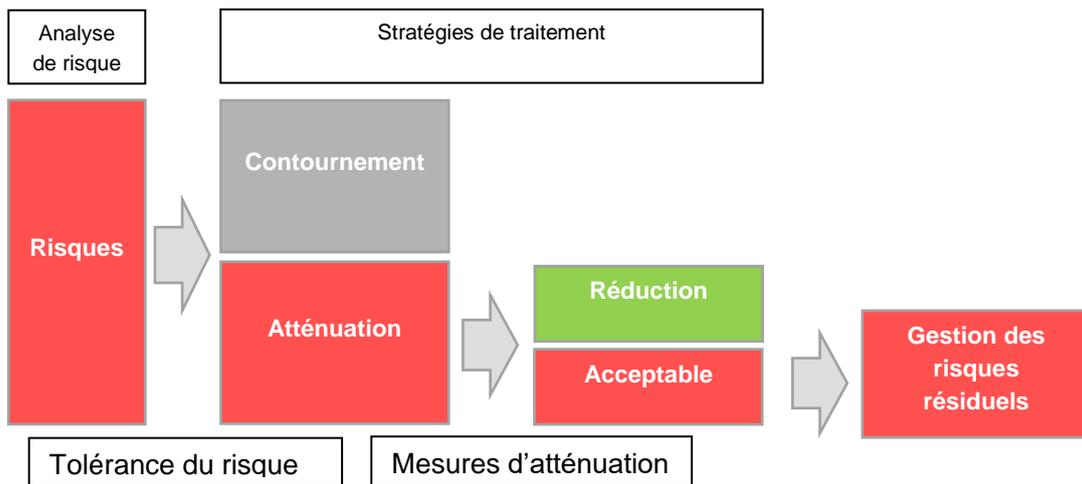


FIGURE 12: STRATEGIES DE TRAITEMENT DU RISQUE

- Le contournement permet d'éviter le risque, notamment lorsque le risque est considéré comme inacceptable. Pour ce cas, le choix est de stopper la pratique à risque, mettre des moyens de contrôle en place ou de la remplacer par une autre pratique afin de supprimer le risque. On peut retrouver dans cette catégorie le transfert. Lorsqu'une activité à risque est identifiée il est possible de la transférer, de la sous-traiter ou de la supprimer (par exemple : lorsqu'un produit est fabriqué qu'une seule fois par an (un seul lot), sur un équipement dédié avec des coûts en maintenance pour ces équipements, que le process est difficile à maîtriser, qu'il engendre des déviations et que le produit n'est pas stratégique : une décision de stopper la production de ce produit s'avère tout à fait pertinente).
- La réduction repose sur des méthodes agissant sur la fréquence ou l'impact du risque (principalement des contrôles).
- Lorsque le contournement ou la réduction ne sont pas possible, considérer le risque comme acceptable peut être une stratégie valable lorsque la gravité est faible et les moyens de contrôle suffisants. L'industriel peut dans ce cas évaluer le risque comme acceptable car sans impact pour le patient et la perte serait considérée comme acceptable si l'événement a lieu.

3.3.1 HAZOP

L'HAZOP est l'acronyme de Hazard and Operability study (Etude de danger et d'exploitabilité). L'HAZOP a été créée en 1965 par une entreprise spécialisée dans la chimie : Imperial Chemical Industries afin de sécuriser les installations et d'améliorer les processus. La méthode a d'abord été adoptée par les industries chimiques, pétrolières et nucléaires avant d'être citée dans l'ICH Q9 – Quality Risk Management comme outil d'analyse de risque en 2005. [37]

Cette méthode d'analyse des risques qualitative est appliquée sur les équipements ou les installations ou à l'échelle d'un site industriel. Elle permet d'identifier les causes et conséquences d'événements en utilisant des mots-clés lors de brainstorming permettant à l'équipe d'identifier les causes des déviations potentielles. [38]

L'intérêt de l'HAZOP réside dans son utilisation comme outil de communication lors de prises de décisions concernant des problématiques liées aux BPF.

Plusieurs types d'anomalies peuvent ainsi être identifiées (Particules métalliques dans les comprimés, mauvais écoulement du grain, morceaux de joint dans les comprimés, clivage, collage, grippage, dissolution non-conforme, friabilité non-conforme, dureté faible / forte, désagrégation trop lente, présence d'impuretés dans les comprimés, aspects non conformes...).

L'HAZOP est plutôt réservée à un système qui est déjà bien connu, c'est-à-dire que lors de la mise en place de l'étude, les experts possèdent déjà une bonne connaissance du système étudié.

TABLEAU 2: CARACTERISTIQUES DE L'HAZOP

Avantages	Inconvénients
Identification des dangers difficiles à quantifier (origine humaine, difficiles à détecter, à prédire ou à analyser).	Pas de possibilité d'évaluer l'efficacité des contrôles existants ou proposés.
Simple et intuitive comparée aux autres méthodes.	L'identification des risques est parfois complexe selon le système étudié (s'il y a un lien entre les écarts ou les conséquences par exemple).
Pas besoin de coter ou mesurer la sévérité, la détectabilité ou la probabilité d'occurrence.	Pas de classement ou priorisation du risque d'où la nécessité de croiser l'HAZOP avec d'autres méthodes (AMDEC ou HACCP par exemple).

L'HAZOP se déroule en 4 étapes :

- 1) **La phase de définition** : identification de l'équipe pluridisciplinaire qui va définir l'étendue de l'évaluation de risque et définir les limites de l'étude.
- 2) **La phase de préparation** : identification et collecte des données et informations nécessaires, mise en place du projet (planification des réunions...) et surtout le choix des « mots-clés ».

Les mots clés retrouvés dans l'HAZOP sont décrits dans l'IEC Standard 61882:2016 [39]
“The identification of deviations from the design intent is achieved by a questioning process using predetermined “guide words”. The role of the guide word is to stimulate imaginative thinking, to focus the study and elicit ideas and discussion. »

On peut retrouver par exemple :

- Plus de / Moins de
- Plus tôt que / Plus tard que
- Non ou pas de / Autre que
- Avant de / Après que
- ...

Ces mots clés sont ensuite combinés avec des mesures physiques (pression, débit, vitesse, température...), des opérations (mélange, pulvérisation...) et des actions (ouverture, démarrage, arrêt...).

3) La phase d'évaluation :

Cette phase va permettre de décomposer le système étudié en sous-parties. Ces parties vont être associées à des variables et des mots-clés. Il pourra alors être possible d'identifier les déviations associées mais surtout les conséquences et les causes. Ces causes sont ensuite analysées afin d'identifier les moyens de prévention ou de détection. Des actions sont ensuite définies pour mesurer ou supprimer l'origine des déviations.

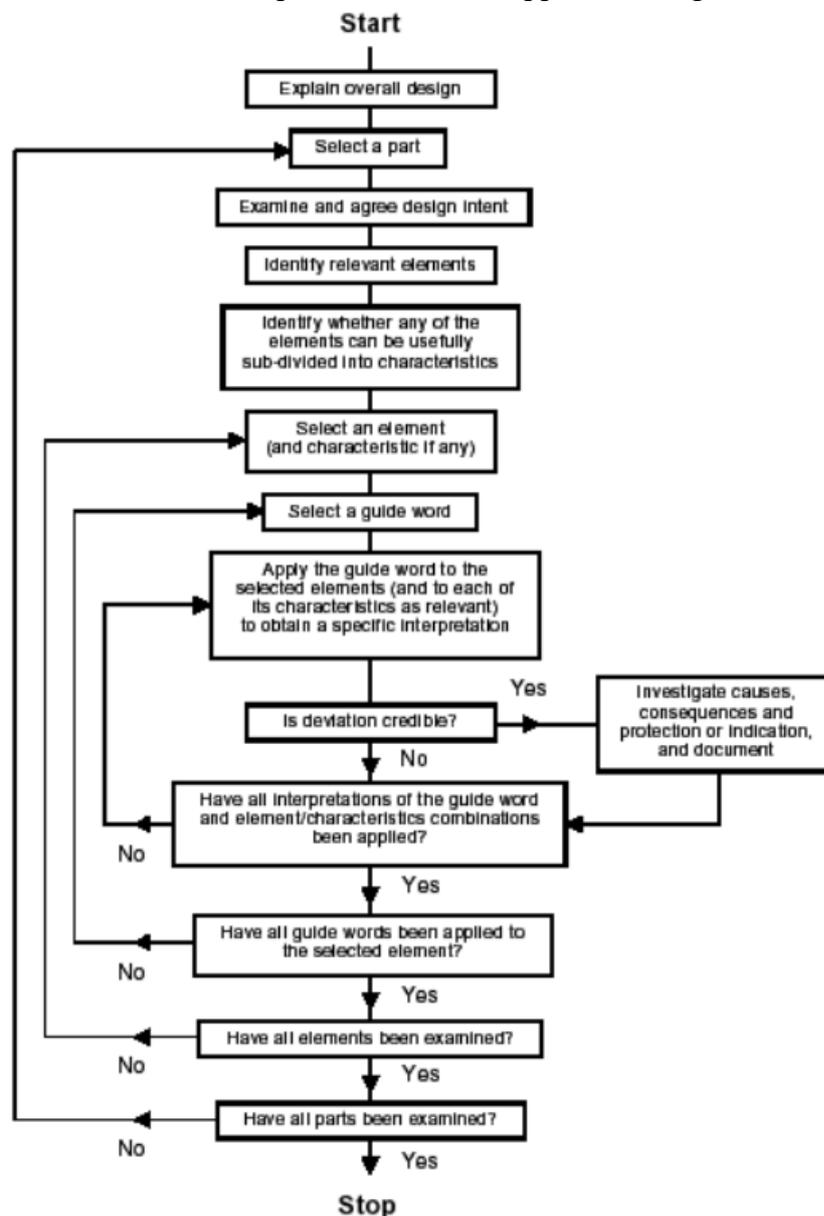


FIGURE 13: EXEMPLE DE PROCESSUS DE PHASE D'EVALUATION LORS D'UNE ANALYSE HAZOP

4) La phase de documentation et de suivi :

L'IEC Standard 61882:2016 accorde une importance particulière à cette phase. L'utilisation d'un formulaire type est cruciale pour la réussite de l'HAZOP. Ce document peut se présenter selon la forme suivante :

TABLEAU 3: EXEMPLE D'ANALYSE HAZOP SUR UN MELANGEUR EN GRANULATION

Anomalie	Cause intermédiaire	Cause intermédiaire	Cause intermédiaire	Cause intermédiaire	Cause intermédiaire	Root cause
Friabilité non conforme	Granulation très hétérogène	Répartition non homogène du liquide de mouillage dans la poudre	Granulation plus courte	Valeur watt-mètre atteinte plus tôt	Vitesse des couteaux trop élevée lors de la granulation	Erreur opérateur : couteaux mis sur grande vitesse au lieu de petite vitesse
Dissolution non-conforme	Grain trop granulé	Durée de mouillage plus longue + Quantité de liquide de mouillage pulvérisée plus importante (si liquide de mouillage visqueux) car moins de collage dans la nourrice et moins de pertes dans les conduits de pulvérisation	Temps de pulvérisation plus court	Débit de pulvérisation plus important	Pression de pulvérisation trop forte	Manomètre de la nourrice défaillant

Des données supplémentaires peuvent être ajoutées pour préciser certaines exigences réglementaires ou pour prioriser les actions grâce à une cotation du niveau de risque (sévérité, détectabilité et probabilité) car l'HAZOP ne le prévoit pas initialement.

Les actions identifiées lors de l'étude doivent être suivies afin de s'assurer de leurs applications (via CAPA ou Change Control).

De plus, il est important de mettre à jour périodiquement les hypothèses soulevées pendant l'étude afin de s'assurer que les précautions prises soient toujours valides et qu'il n'y a pas d'autres risques qui apparaissent suite à la mise en place des actions.

3.3.2 AMDEC

L'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets et de leurs Criticités) ou en anglais FMECA (Failure Modes, Effects and Criticality Analysis) est un outil d'analyse des risques permettant d'identifier les risques potentiels les plus critiques grâce à un système de cotation, afin de prioriser les actions à mettre en place pour réduire ou contrôler les risques les plus critiques. L'AMDEC donne donc un cadre pour lister les risques et les classer les uns par rapport aux autres. C'est une démarche proactive permettant d'identifier les faiblesses et les risques d'un processus.

Elle a été créée par l'armée américaine dans les années 1940 sous forme de MIL-STD-1629 (Procedures for performing a failure mode, effects and criticality analysis) [40] et a trouvé de nombreuses applications comme dans les programmes spatiaux (comme le programme Apollo par la NASA) [41], dans l'aviation, dans l'industrie automobile...

On peut distinguer 3 étapes :

- 1) L'identification de tous les modes de défaillances ;
- 2) L'identification de la ou des causes pour chaque mode de défaillance ;
- 3) L'identification pour chaque mode de défaillance d'un ou de plusieurs effets

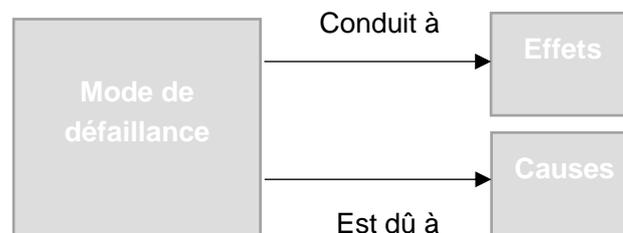


FIGURE 14: REPRESENTATION D'UN MODE DE DEFAILLANCE

La particularité de l'AMDEC est la nécessité de mettre en place une grille de cotation.

Cette grille doit prendre en compte 3 paramètres : la gravité, la fréquence et la détectabilité (ou la non-détectabilité).

La criticité est alors établie de la façon suivante :

$$C = G \times F \times D$$

Les différentes échelles sont libres d'interprétation, il est donc important de s'accorder sur les définitions de la gravité, fréquence et détectabilité pour la cotation. C'est l'objectif principal lors de la mise en place de l'étude.

Niveaux de gravite et de fréquence :

- Niveau 1 : Conséquence mineure ; Défaillance rare
- Niveau 2 : Incident avec impacts ; Défaillance possible
- Niveau 3 : Conséquences graves ; Défaillance fréquente
- Niveau 4 : Conséquences très graves ; Défaillance très fréquente

Niveau de détectabilité :

- Niveau 1 Bon
- Niveau 2 Moyen
- Niveau 3 Faible
- Niveau 4 Inexistant

L'équipe mise en place devra alors s'accorder sur les différents niveaux, il est important que l'équipe soit composée d'experts pluridisciplinaires. En effet, le risque peut être parfois sur ou sous-estimé par certaines équipes car les visions sont différentes.

Exemple de mode de défaillance : temps de mélange inférieur à 30 minutes sur un mélangeur.

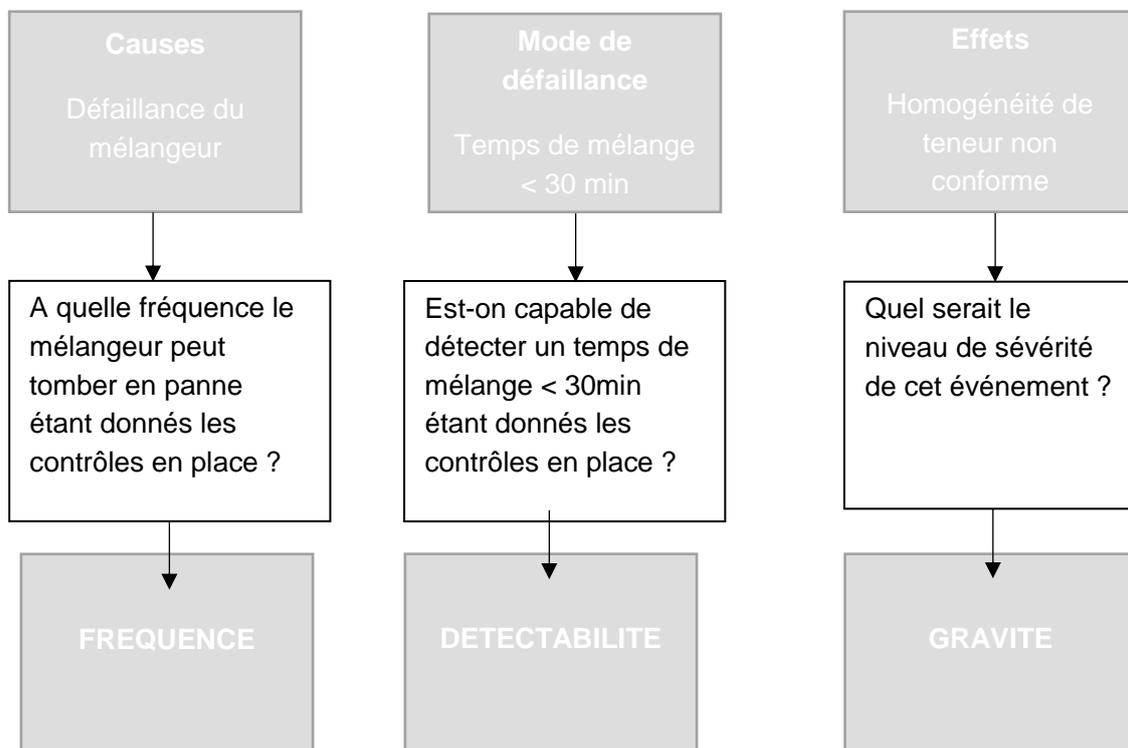


FIGURE 15: EXEMPLE DE MODE DE DEFAILLANCE EN GRANULATION

Une fois la classification des risques effectuée, les risques peuvent être priorisés et on pourra définir des actions correctives et préventives à mettre en place pour réduire les risques. L'équipe aura défini au préalable le niveau de criticité identifié comme nécessitant des actions rapides pour pouvoir réduire la gravité ou la fréquence des problèmes ou augmenter la détectabilité.

La priorisation selon la criticité permettra de mettre en place des actions d'amélioration en commençant par les criticités les plus élevées. Dans tous les cas, le classement donnera les risques prioritaires (les plus critiques) devant faire l'objet d'actions rapides.

Le suivi du plan d'action permettra de vérifier l'efficacité des actions mises en place, la création d'une matrice visuelle peut s'avérer très utile pour suivre la mise en place des CAPA.

Exemple d'AMDEC sur l'étude des joints sur une presse à comprimés :

La problématique, ici, est le risque d'avoir des fragments de joints dans la production (qui constituent un risque pour le patient et un risque pour l'image de l'entreprise). L'objectif est donc d'analyser les risques de chute de joints des équipements afin de maîtriser ce risque.

L'analyse se base sur le risque patient, il s'agit d'une analyse à priori du risque de contamination par des particules de joints dans la production.

TABLEAU 4: GRILLE DE SEVERITE

Sévérité	(Selon la toxicité ou la visibilité)
Niveau	Cotation
Pas d'impact patient (joint non visible et certificat d'alimentarité du fournisseur)	1
Impact patient (risque de réclamation car joint visible mais certificat d'alimentarité du fournisseur)	3
Impact patient (refus de lot car joint sans certificat d'alimentarité du fournisseur)	8

La sévérité est évaluée sur 3 niveaux, le worst-case (pire cas) étant le risque de toxicité supposé pour le patient.

TABLEAU 5: GRILLE DE FREQUENCE

Fréquence	(Selon l'emplacement ou les contraintes)
Niveau	Cotation
Emplacement zone pharma mais hors du flux de matière	1
Emplacement zone pharma dans le flux matière (sans contraintes physiques, chimiques ou mécaniques)	3
Emplacement zone pharma dans le flux de matière (beaucoup de contraintes (physiques, chimiques ou mécaniques))	4
Contact direct avec le produit	8

La fréquence de dégradation du joint est évaluée sur 4 niveaux, le worst-case étant le contact direct avec le produit.

TABLEAU 6: GRILLE DE DETECTABILITE

DéTECTABILITÉ	(Selon la présence d'une gamme de maintenance ou si défaut aléatoire/systématique)
Niveau	Cotation
Contrôle systématique (démonté et vérifié ou changé à chaque lot)	1
Contrôle périodique fréquent	2
Contrôle périodique	4
Hors gamme maintenance	25

La détectabilité repose sur 4 niveaux, le worst-case étant le joint hors gamme de maintenance.

Equipement	Désignation du joint	Emplacement	S	F	D	Score
Presse Kilian TX40	Joint silicone	Trémie petite capacité (bas)	8	8	2	128
	Joint profile en V silicone	Contour zone pharma/zone méca sup	1	3	2	6
	Joint racleur diamètre 19	Poinçons	3	4	1	12
	Joint corde caoutchouc 7mm	Trémie	1	8	2	16
	Joint à lèvres	Sabot	8	1	4	32
	Joint profile C66/70 70SH	Contour de porte	1	1	4	4

FIGURE 16: EXEMPLE DE GRILLE DE COTATION

La limite étant fixée ici à 25 : un joint a été détecté comme critique (joint en silicone en contact avec le produit, changé fréquemment côté à 128) et un autre côté à 32.

La priorité pour cet équipement sera donc ces 2 joints en commençant par celui présentant le plus de risque. Des actions peuvent ainsi être mises en place pour chaque problématique (changement du type de joint, création d'une gamme de maintenance, changement régulier du joint...).

L'AMDEC peut être utilisée dans des systèmes complexes à grande échelle mais aussi dans des systèmes plus simples tel que la gestion de l'intégrité des données pour une balance.

La connaissance du système et des différentes fonctions permet de dresser les différentes fonctions de l'équipement :

- Gestion des droits et accès
- Acquisition de données
- Génération de ticket
- Archivage

Le système de cotation peut être utilisé de la façon suivante :

La gravité est évaluée par rapport au risque patient / réglementaire et industriel :

TABLEAU 7: GRILLE DE SEVERITE

Cotation	Niveau de gravité	Risque patient	Risque réglementaire	Risque industriel
1	Mineur	Sans effet	Sans effet	Sans effet
2	Majeur	Bénin / sans séquelle	Remarque mineure	Faible perturbation en production
3	Critique	Maladie / séquelle	Non-conformité	Refus de lot, retraitement, impact sur l'image de l'entreprise

L'occurrence de l'apparition du risque :

TABLEAU 8: GRILLE D'OCCURRENCE

Cotation	Type	Description
1	Rare	< 1 fois par an
2	Occasionnel	Plusieurs fois par an mais < à 1 par mois
3	Fréquent	Plusieurs fois par mois

La combinaison de ces deux premiers paramètres permet de déterminer le niveau de risque :

TABLEAU 9: NIVEAU DE RISQUE

		Sévérité 		
		Faible	Faible	Modéré
Occurrence 	Faible	Faible	Modéré	Elevé
	Modéré	Modéré	Elevé	Elevé
	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé

Le niveau de risque obtenu peut être considéré comme le risque « brut », qui ne prend pas en compte les moyens déjà existants pour maîtriser ce risque.

Les moyens de maîtrise (ou détectabilité) permet d'obtenir le risque résiduel, avec cette notion on met en avant les moyens existants pour détecter le risque :

TABLEAU 10: GRILLE DE DETECTABILITE

Cotation	Détection
3	Aléatoire ou nulle
2	Différée
1	Systematique

Une fois combiné au niveau de risque, on obtient le risque relatif :

TABLEAU 11: RISQUE RELATIF

		Niveau du risque		
Détection	Faible	Faible	Modéré	
	Faible	Modéré	Elevé	
	Modéré	Elevé	Elevé	

TABLEAU 12: EXEMPLE D'APPLICATION

Fonctions	Risque	Cause	Gravité	Occurrence	Niveau de risque	Déteçtabilité	RR
Gestion des droits et accès	Données falsifiées	Modification de l'heure par une personne non autorisée	3	2	Elevé	3	Elevé
Génération de ticket	Perte de données	Problème d'impression	3	2	Elevé	1	Modéré
Archivage	Perte de données	Effacement de la donnée Destruction de la donnée avant la fin de conservation	3	1	Modéré	3	Elevé

Des mesures d'atténuation permettant de rendre le risque acceptable pourront être proposées, et un nouveau scoring pourra être réalisé.

Le principal challenge pour l'AMDEC est donc la collecte d'information et le travail préparatif en amont de l'analyse. La composition de l'équipe et son expertise est la clé du succès tout en prenant en compte la nécessité de réaliser un nombre relativement important de réunions de travail assez longues.

3.3.3 HACCP

L'HACCP pour Hazard Analysis and Critical Control Point (ou Analyse des dangers et points critiques pour leur maîtrise en français) est une méthode formelle permettant d'identifier et contrôler les sources de variation dans les procédés critiques qui peuvent mener à un danger. La finalité de cet outil est d'établir un plan de surveillance. Elle fut créée en 1959 aux USA par un laboratoire de la NASA afin de sécuriser les denrées alimentaires des astronautes. Elle est aujourd'hui imposée en Europe et aux Etats-Unis pour l'hygiène des denrées alimentaires mais possède de nombreuses autres applications dans d'autres industries. Cette méthode s'intéresse à trois classes de dangers : les dangers biologiques, chimiques et physiques à toutes les étapes de fabrication (de la matière première au patient). C'est pour cette raison que cette méthode est principalement utilisée dans l'industrie pharmaceutique sur des sites de production de biotechnologies / stériles. En revanche, l'utilisation de cet outil peut s'avérer pertinent sur les sites de production de produits non stériles notamment pour des sujets tels que la contamination croisée / aéroportée / particulaire / microbiologique / les risques de mix-up / le suivi des nettoyages / le suivi des produits thermosensibles... Les points de prévention rencontrés pour les formes non stériles seront donc le suivi des systèmes HVAC, les nettoyages, les validations / vérifications des nettoyages, l'environnement et les flux. Cette approche permet d'établir les mesures les plus fiables pour maîtriser les points critiques et surtout de justifier et argumenter les choix réalisés et de modifier et optimiser certains aspects techniques.

TABLEAU 13: CARACTERISTIQUES DE L'HACCP

Avantages	Inconvénients
Outil de communication facile à comprendre	Le process étudié doit être bien compris
Basé sur le contrôle et pas la détection	Ne permet pas de quantifier ni de prioriser les risques
Permet de mieux comprendre les dangers et les contrôles pour un process	Ne permet pas de quantifier l'impact des contrôles additionnels sur la réduction des risques

L'ICH Q9 cite l'HACCP comme une méthode de référence.

L'HACCP se déroule en 7 étapes, ces étapes sont décrites dans un protocole préalablement approuvé. Ce protocole permet de définir l'étendue de l'étude, les dangers à prendre en considération, les contraintes particulières ... [42] [43] [44] [45] [46]

Les étapes préalables à la réalisation de l'HACCP sont : la constitution de l'équipe, la description complète du produit, la construction de diagramme des opérations (de la matière première à l'expédition) et la vérification de ce diagramme sur le terrain.

Les 7 étapes sont :

- Réalisation d'une analyse des dangers
- Détermination des points critiques de contrôle (CCP)
- Mise en place des niveaux critiques
- Mise en place d'un système de surveillance pour suivre ces points critiques
- Mise en place d'un plan CAPA pour chaque CCP
- Mise en place de procédures pour vérifier que le système HACCP fonctionne convenablement
- Mise en place d'un système documentaire où on retrouve les procédures et les traces de leur mise en application

1-En se basant sur le niveau de risque suivant et un scoring de 1 à 5 :

TABLEAU 14: NIVEAUX DE RISQUE HACCP

		Severity				
		Negligible	Minor	Serious	Critical	Catastrophic
Likelihood	Frequent	Medium	High	High	High	High
	Likely	Low	Medium	High	High	High
	Occasional	Low	Low	Medium	High	High
	Unlikely	Low	Low	Low	Medium	High
	Remote	Low	Low	Low	Low	Medium

Les dangers identifiés à cette étape peuvent être des risques de contamination physique (particules étrangères, mauvais nettoyage...), chimique (lubrifiants, reste de produit de nettoyage, contamination croisée...), biologique (microorganismes d'origine humaine...), les mix-up...

Les dangers identifiés pourront être évalués par une méthodologie 5M afin de trouver les causes. Les causes et les dangers pourront être cotés selon leurs gravités, probabilités et détectabilité, permettant d'obtenir un indice de risque.

L'intérêt de cette étape est donc de déterminer si les risques sont maîtrisés ou maintenus à un niveau acceptable et si des mesures d'atténuation sont nécessaires pour les risques rouges et jaunes afin de réduire le risque (par le biais de mesures préventives, correctives immédiates ou de contrôles pour la surveillance).

TABLEAU 15: EXEMPLE TABLEAU HACCP

Description du danger	Type de danger				Causes potentielles	Degré de risque				Mesures de maîtrise existantes	Actions à mettre en place
	Chimique	Physique	Biologique	Mix-up		Gravité	Probabilité	Détectabilité	Score		
Contamination matériel propre par du matériel sale en laverie	X		X		Introduction de matériel sale dans le sas matériel propre de la laverie	3	2	1	6	-Procédure du flux à respecter en laverie -Mode opératoire décrivant les opérations à réaliser en laverie -Formation au poste de travail	Pas d'action à mettre en place.
Non-conformité de revalidation périodique d'une validation de nettoyage	X		X		Mauvaise pratique de nettoyage	4	2	2	16	-Procédure de nettoyage de l'équipement -Mode opératoire spécifique -Protocole de validation de nettoyage	- Renforcer les fréquences de vérification des validations de nettoyage - Revoir la formation des opérateurs et préciser le mode opératoire

2-Le but est donc d'identifier les PCCP (Process Critical Control Points) afin de prévenir, supprimer ou atténuer les risques biologiques, microbiologiques, chimiques ou physiques. Les CCP sont donc les étapes pour lesquels un contrôle est incontournable et doit être appliqué pour prévenir ou éliminer un danger et/ou le ramener à un niveau acceptable.

Pour la construction de l'HACCP dans un environnement pharmaceutique 4 questions clés peuvent être posées :

- 1) Est-ce que le contrôle et la surveillance en place à cette étape sont requis par les BPF ?
⇒ Si oui, il s'agit d'un CCP.

- 2) Si non, est-ce que cette étape inclut un risque nécessitant un contrôle ?
⇒ Si non, il ne s'agit pas d'un CCP.
- 3) Si oui, est-ce que le contrôle à cette étape est critique vis-à-vis de la qualité du produit et de la protection du patient ?
⇒ Si oui, il s'agit d'un CCP.
⇒ Si non ce n'est pas un CCP.
- 4) Pour tous les CCP : Y a-t-il suffisamment de contrôles en place pour éviter que le danger ne se réalise ?
⇒ Si oui, développer un plan de surveillance.
⇒ Si non, développer des contrôles préventifs et un plan de surveillance.

3- Une fois les CCP définis, des niveaux critiques sont établis pour ces CCP mais aussi pour chaque contrôle à suivre (ex : température ou humidité). Ces niveaux ou limites critiques sont les seuils au-delà desquels le process est jugé hors de contrôle. Ainsi, si les contrôles sont maintenus dans un intervalle ou une limite précise, le danger est maîtrisé.

Ces niveaux critiques peuvent être définis selon des capacités, des données historiques ou des statistiques par exemple. Ces niveaux devront être plus contraignants que les spécifications de routine afin de repérer tout OOS.

4- Un suivi des CCP permettra de vérifier leurs maîtrises et idéalement donnera les informations au plus tôt afin de procéder à des ajustements du process afin de prévenir tout dépassement des niveaux critiques. Ainsi, le suivi devra au minimum comprendre :

- Les CCP à suivre
- Les limites pour chaque CCP
- Une méthode de suivi (test analytique, observation visuelle...) et son mode opératoire
- Les responsabilités d'exécution et d'interprétation des résultats
- Une fréquence de suivi (continu, hebdomadaire, mensuel...)
- L'enregistrement des données

5-La conséquence de ce suivi sera :

- Si tous les CCP sont dans les niveaux critiques => process maîtrisé
- Si un ou des CCP sont hors niveaux critiques => le process n'est pas maîtrisé

Dans ce dernier cas, un plan CAPA est à définir afin de permettre le retour dans les normes selon le processus suivant :



FIGURE 17: GESTION DES ECARTS HACCP / PLAN CAPA

6- La phase de vérification permet de statuer si le programme de suivi est suffisant pour contrôler le process étudié. Cette phase est à réaliser à intervalle régulier (par le biais d'audit ou de tests de vérification par exemple):

- Revue de la conformité au programme de suivi
- Revue des données de suivi pour vérification de la maîtrise des CCP
- Revue des déviations et CAPA
- Revue des données et de la documentation spécifique aux CCP et dangers identifiés

7- Rapport des activités HACCP

Le rapport final contiendra toutes les données et les résultats. Il fera le lien avec le protocole et sera archivé. Le suivi des actions préventives sera intégré dans les procédures qualité du système étudié.

Tout comme l'AMDEC, le principal challenge pour l'HACCP est la collecte d'informations et tout le travail préparatif en amont de l'analyse. La composition de l'équipe est la clé du succès tout en prenant en compte la nécessité de réaliser un nombre relativement important de réunions de travail assez longues.

Partie 4 : Les différents outils standardisés d'enquête

4. Les principes de l'investigation

L'investigation permet d'évaluer l'impact produit ou système et permet de mettre en évidence la cause première d'une déviation.

4.1 Recueil des faits

Se fait par le biais d'une réunion pour résumer l'événement au plus près du moment de détection avec les personnes concernées. Il pourra ainsi y avoir une liste exhaustive de tous les éléments tels que les horaires, dates, lieux, enchainements d'actions... avec les documents prouvant ces éléments afin de les joindre à la déviation. La revue de la documentation occupe une place importante de l'investigation, on retrouve :

- Les documents BPF : dossiers de lot traçant les différentes étapes de fabrication, de conditionnement (de la mise en œuvre des matières premières au produit fini) ou de contrôles (IPC), logbooks, bulletins d'analyse...
- Le dossier d'AMM regroupant les spécifications, méthodes analytiques, process... du médicament.

Toutes les causes probables/hypothèses doivent être listées et écartées en apportant les preuves du rejet de chaque hypothèse au travers d'analyse de risque, toutes les étapes d'enquêtes doivent être mentionnées avec les résultats.

4.2 Outils

4.2.1 QQQQCCP

Le terme QQQQCCP (Qui, quoi, où, quand, comment, combien et pourquoi) provient du latin « Quis, quid, ubi, quibus, auxiliis, cur, quomodo, quando » phrase célèbre de Quintilien, rhéteur du Ier siècle après JC et auteur de l'*Institution oratoire*, ouvrage marquant de la rhétorique. Cet outil permet d'établir les circonstances d'une situation (en rhétorique ou lors d'enquêtes) et consiste à trouver des réponses aux questions suivantes :

- Qui est concerné par le problème ?
- Quel est le problème ?
- Où a eu lieu le problème ?
- Quand a eu lieu le problème ?
- Comment est-ce que cela s'est produit ?
- Combien de lots/produits sont concernés ?
- Pourquoi c'est arrivé ?

L'investigation doit comprendre les réponses à toutes ces questions afin de décrire au mieux le problème, ce qui contribue grandement à la résolution de ce dernier.

4.2.2 Brainstorming

Cette méthode est commune à toutes les approches citées précédemment, elle permet de rechercher toutes les causes potentielles possibles, qu'elles soient pertinentes ou non. Cela nécessite une grande exhaustivité, de ne pas censurer les participants et surtout d'être créatif. Le principe même de l'HAZOP est l'utilisation de mots-clés permettant de stimuler la suggestion de risques potentiels par les participants, ce principe peut être appliqué à tous les autres outils et est un excellent moyen de développer des idées.

3 étapes peuvent être identifiées :

- Prise de connaissance du problème (présentation, questions, objectifs)
- Collecte des suggestions
- Analyse des suggestions (regroupement des idées par exemple en catégorie 5M, échange autour des idées, vote ...)

4.2.3 5M – Ishikawa

Le Dr Ichikawa était ingénieur chimiste japonais, professeur à l'Université de Tokyo et théoricien de la gestion de la qualité. Il travailla notamment sur l'implication de tout le personnel de l'entreprise dans la démarche qualité et la nécessité d'appliquer une démarche qualité à tous les processus de l'entreprise. [47]

On lui doit notamment le diagramme 5M (ou Ishikawa) aussi appelé « arête de poisson », ou diagramme causes-effets, qui permet de regrouper de façon visuelle les différentes causes potentielles en catégories aboutissant à un effet.

Les 5 catégories sont : Méthodes (processus), Matières (matières premières), Main d'œuvre (facteurs humains), Matériel (équipement), Milieu (environnement). On retrouve parfois un 6^{ème} M pour Management (gestion des hommes) ou pour Mesure (calcul).

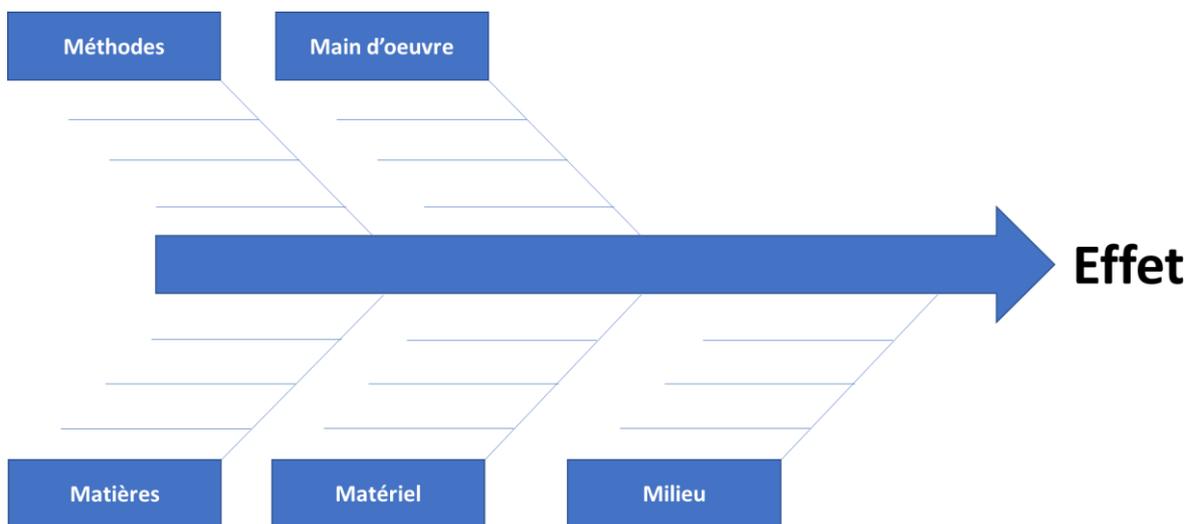


FIGURE 18: 5M

Il est alors possible de compléter ce diagramme dans chaque catégorie avec par exemple les informations suivantes :

- Main d'œuvre : Cette catégorie concerne la formation à l'opération/équipement, les erreurs humaines, les habilitations, la prise de connaissance de la documentation, l'expérience, le respect de la documentation...
- Matériel : Cette catégorie regroupe la maintenance des équipements, la qualification, les fluides...
- Milieu : Cette catégorie tient en compte la conformité des conditions environnementales (température, pression, humidité...), les conditions de stockage...

- Mesure : Principalement les calculs.
- Matières : Cette catégorie concerne les fournisseurs de matières premières, les dates de péremption, les fluides, les consommables, les contenants...
- Méthodes : Cette dernière catégorie concerne le respect des procédures, des paramètres process, des nettoyages, de la documentation, de l'organisation...

Il est alors possible d'évaluer et d'organiser les différentes causes d'un effet.

4.2.4 Les 5 pourquoi

Il s'agit d'une technique de résolution de problème mise en place chez Toyota par Sakichi Toyoda, les 5 pourquoi permettent de résoudre un problème. Cette méthode permet de remonter à la cause première d'un défaut et de comprendre comment un défaut est apparu. La question « pourquoi ? » est posée à partir du défaut puis répétée jusqu'à l'obtention de la root cause de l'événement (donc pas nécessairement 5 fois mais parfois plus et parfois moins).

Exemple :

- Problème au niveau de la compression, impossibilité de démarrer la compression : pourquoi ?
- Profil granulométrique atypique : pourquoi ?
- La recette du granulateur a été changée suite à une validation et n'était pas correcte : pourquoi ?
- La recette n'avait pas été approuvée avant utilisation : pourquoi ?
- La documentation n'est pas assez précise sur les responsabilités et le circuit de vérification des recettes => Cause première : on pourra mettre en place une clarification du circuit de vérification et de signature des recettes pour les équipements et informer les équipes de ce changement afin que ce problème ne se reproduise plus.

Il est ainsi important de remonter le plus possible et de ne pas s'arrêter après 1 ou 2 pourquoi. La cause profonde doit toujours être mise en évidence afin de mettre en place les CAPA les plus pertinents et permettant de prévenir toute récurrence du problème.

4.2.5 L'arbre des causes et l'arbre des défaillances

Ces deux méthodes présentent de façon graphique et logique des systèmes mais ont des utilisations distinctes. [48] [49] [50] [51]

L'arbre des causes est très souvent utilisé lors de l'analyse des accidents du travail pour prévenir les risques professionnels, l'arbre des causes permet de rechercher de façon structurée les facteurs ayant contribué à un accident, d'en comprendre le scénario et de proposer des actions de prévention. L'arbre des causes peut aussi être appliqué au domaine de la qualité afin d'identifier toutes les causes possibles d'apparition d'un événement indésirable et de mettre en évidence les relations causes-effets à posteriori. Il sert donc surtout comme outil de retour d'expérience pour présenter un événement particulier (typiquement dans le cadre d'une déviation).

Pour le FTA (Fault Tree Analysis) ou en français « arbre de défaillances »

On peut distinguer 4 étapes:

- 1) La définition précise de l'évènement au sommet (la défaillance).
- 2) La description de tous les événements pouvant conduire à la défaillance et construction de l'arbre avec la codification.

En partant de l'évènement indésirable, il faut alors remonter à la cause première grâce à l'aide de questions du type « Qu'a-t-il fallu pour que... » ; « Qu'est-ce qui est nécessaire pour que... » ; « Est-ce la seule cause ? »...

Il est important que la description des différentes étapes soit factuelle (pas de jugement ou d'interprétation). Comme dans toute démarche de ce type, l'objectif est de trouver l'origine du problème et non le responsable. Ces causes peuvent être identifiées avec la méthode des 5M ou des 5 pourquoi.

- 3) Recherche des « coupes minimales ».

On nomme coupe minimale un ensemble d'événements de base ou conditions nécessaires ou suffisantes à produire l'évènement au sommet. Si on retire à une coupe minimale un seul de ses éléments, la défaillance (événement sommet) n'est plus générée.

On trouve les coupes minimales en descendant l'arbre ligne par ligne. Lorsque l'on a identifié l'ensemble des coupes minimales on peut :

- éliminer les redondances d'événements dans une même coupe ;
- éliminer les redondances de coupes ;
- éliminer les « super-coupes » qui en contiennent d'autres (quand un ensemble est strictement contenu dans un autre, il n'est utile de garder que le plus petit).

4) L'interprétation avec l'évaluation des probabilités d'occurrence de la défaillance (à partir des probabilités d'occurrence des événements de base).

Cet outil peut donc tout à fait être combiné à l'AMDEC, qui serait l'étape préalable à la construction de l'arbre de défaillance.

L'arbre des défaillances permet donc de visualiser de façon logique toutes les combinaisons possibles menant à une défaillance.

Une fois les causes identifiées, les CAPA peuvent être mises en place afin de diminuer l'occurrence des différents faits entraînant le défaut et donc de fiabiliser le système entier (ce qui équivaut à la suppression des coupes minimales).

4.2.6 Le diagramme de Pareto

Le diagramme de Pareto tient son nom d'un économiste et sociologue italien Vilfredo Pareto qui décrivait la répartition des richesses de la façon suivante : 80% des richesses en Italie sont détenues par 20% de la population.

Joseph Juran, un des pères de l'assurance qualité, a repris ce concept pour le généraliser : la majorité d'un effet ou d'une conséquence provient d'une petite portion des causes de cet événement. Ce principe est aussi appelé la représentation des 80/20, il permet de représenter les causes d'un défaut et de prioriser des actions : 80% des problèmes sont causés par 20% des causes. Ainsi, les efforts d'amélioration peuvent être plus efficaces.

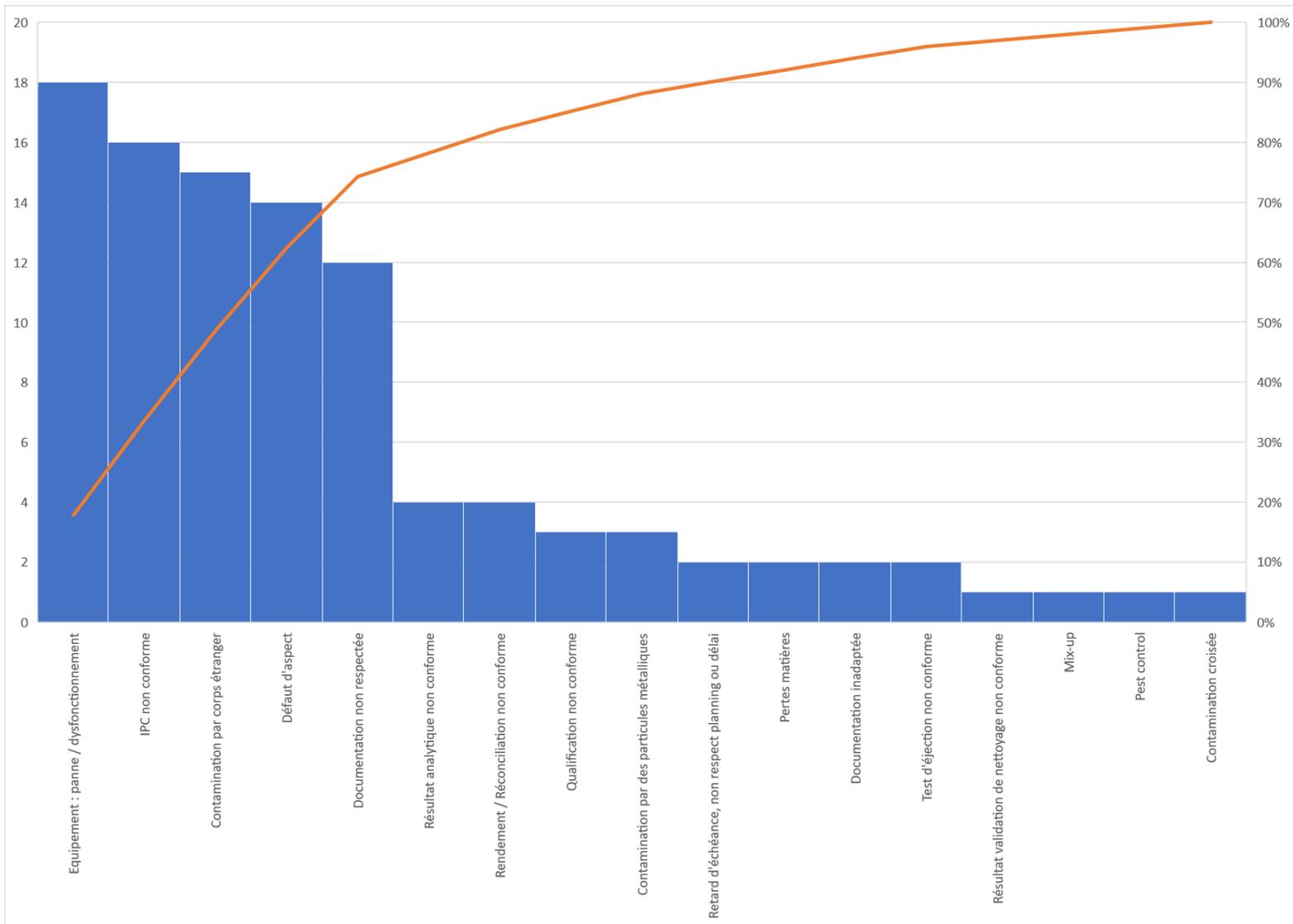


FIGURE 19: PARETO DES TYPES DE DEFAUTS RENCONTRES EN FABRICATION DE FORMES SOLIDES

Dans cet exemple, on peut voir que 80% des défauts rencontrés sont regroupés dans 6 catégories.

4.2.7 QRQC/A3

Le Quick Response Quality Control (QRQC) est un standard méthodique de résolution de problème, il permet de rechercher les causes d'anomalies. L'intérêt de cette méthode est sa rapidité de mise en place et sa localisation (elle se déroule sur le terrain, aussi appelé « Gemba » : là où le travail est effectué, où la valeur est créée et là où le problème est réglé). Basée sur un « brainstorming », au pied des équipements, cette méthode se déroule là où l'anomalie est apparue avec les différents acteurs impliqués. Les différentes hypothèses sont tracées, puis retenues (avec, si besoin, réalisation de tests). Lorsqu'une hypothèse est rejetée ou maintenue il y a toujours une justification associée. Toute action retenue doit avoir un pilote et un délai. Pour chaque proposition, un raisonnement logique est établi et toutes les solutions doivent être argumentées et vérifiables.

La clé de la réussite de cette méthode est la rapidité « quick » : mise en place dès que le défaut est constaté. L'investigation doit se faire sur l'équipement, sur le terrain et par des personnes du terrain (opérateurs, responsables, qualité, maintenance...) avec l'aide d'un paperboard (d'où le nom de méthode A3) afin de synthétiser les informations concernant le problème.

L'analyse dure environ 30 minutes, les actions doivent être réalisées sous 10 jours et peuvent faire l'objet d'une étude afin de vérifier si elles peuvent (ou doivent) être appliquées sur d'autres lignes de production ou équipements.

L'intérêt majeur reste donc la baisse du temps de traitement des anomalies et de leurs récurrences en investiguant dès que le problème est détecté. Des solutions sont proposées et testées permettant d'avoir moins d'anomalies, moins de rejets, moins de charge de travail et une libération plus rapide.

4.2.7.2 Exemple d'un QRQC dans le cadre d'une investigation d'une déviation pour comprimé T2

Résumé :

Des comprimés « T2 » sont retrouvés en cours de production, détection du défaut suite à des blocages de ceux-ci au niveau de la descente à canaux du système de répartition au conditionnement.

Risque de comprimés légèrement hors masse, détection par la barrière mécanique d'épaisseur pour les T2 + (mais moindre si T2-). Les contrôles renforcés de l'ensemble du lot montre qu'il n'y a pas de phénomène massif mais seulement une très faible quantité de comprimés hors normes.

Documentation :

- Revue de dossier de lot : pas d'anomalie transcrite sur la feuille d'incident.
- Compte rendu presse : détection de dysfonctionnement d'écoulement de poudre sur la machine.

Décision de trier par épaisseur le lot impacté pour vérifier la chronologie des écarts et la génération de T2 -.

Suite aux premiers résultats du tri : découverte de T2 -, enquête de type QRQC menée au pied de la machine.

TABLEAU 16: HYPOTHESES QRQC

Hypothèses avancées	Retenue		Pourquoi	Actions décidées	Pilote/Délai	CAPA
1) Buses d'éjection bouchées (non éjection des T2)	Oui	Non	Peu probable car cela entraîne un arrêt machine pour cet équipement.	-	-	-
2) Dysfonctionnement aiguillage	Oui	Non	Asservissement par 2 capteurs.	-	-	-
3) Descente mal fixée	Oui	Non	Constat machine réalisé : descente plus haute que la tourelle (voir figure 21 et 22)	Intervention maintenance	Maintenance	-
4) Arrêt d'urgence en cours de lot et chargement paramètre différent	Oui	Non	Il est possible que les paramètres de redémarrage soient en écart avec la recette	Vérifier le compte rendu (et voir aussi si alarme « déflecteur ne fonctionne pas »)	Production	-
5) Réincorporation de la sache de réglage	Oui	Non	Il y aurait beaucoup plus de T2+	-	-	-
6) Impact négatif du vibreur sur l'aiguillage	Oui	Non	Entraîne un problème de fonctionnement de l'aiguillage	Test de vérification à faire dans les mêmes conditions avec le même produit.	Production	-

Au vu de l'hypothèse n°3, décision de bloquer les lots produits depuis cette campagne jusqu'à la détection de l'écart.



FIGURE 20: ROOT CAUSE T2

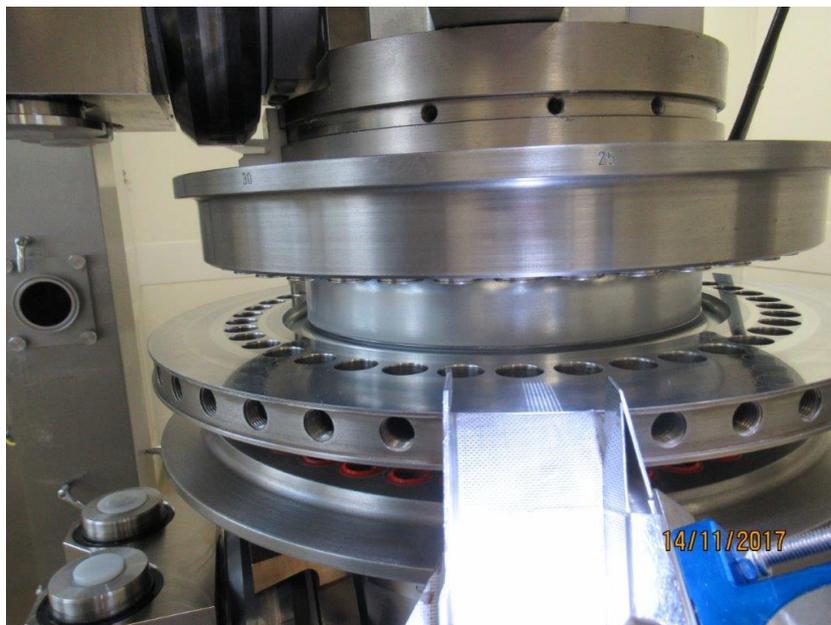


FIGURE 21: DESCENTE MAL REGLEE

Conclusion :

Root cause : Descente des comprimés légèrement au-dessus de la tourelle pouvant faire rebondir les comprimés sur la descente et pouvant les envoyer en sortie avec les bons comprimés lors de la soufflerie de l'éjection. Couplé à des défauts ponctuels d'écoulement du granulé.

Action CAPA :

- Sensibilisation aux organes critiques de la presse et intégration dans les modes opératoires d'une check list de ces points critiques.
- Tri des lots + contrôles statistiques.

4.2.8.1 QPR

La Revue Qualité Produit, appelée aussi Quality Product Review (QPR) dans l'Union Européenne ou Annual Product Review (APR) aux USA est constituée de nombreuses données relatives aux produits compilant des données qualité, production et réglementaires. Les revues annuelles produit sont une exigence réglementaire pour l'Europe et les États Unis :

BPF Européenne (ch. 1.5) :

« Des revues qualité régulières périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation, doivent être menées afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations pour les produits et les procédés. De telles revues doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les revues précédentes. »

GMP 21 CFR part 211.180 (e):

“Written records required by this part shall be maintained so that data therein can be used for evaluating, at least annually, the quality standards of each drug product specifications or manufacturing or control procedure”

ICH Q10 (Ch. 3.2.1):

“Pharmaceutical companies should plan and execute a system for the monitoring of process performance and product quality to ensure a state of control is maintained. An effective monitoring system provides assurance of the continued capability of processes and controls to produce a product of desired quality and to identify areas for continual improvement. The process performance and product quality monitoring system should: Include feedback on

product quality from both internal and external sources, e.g., complaints, product rejections, non-conformances, recalls, deviations, audits and regulatory inspections and findings”

Les QPR permettent de passer en revue chaque produit tous les ans sous forme de compilation de tous les événements liés au produit. C’est donc un exercice périodique (compilation des données et analyses) découlant sur un plan d’action.

Elles peuvent servir lors des investigations et font partie des documents régulièrement demandés lors des inspections des autorités. Elles permettent de démontrer la maîtrise du procédé, d’anticiper les questionnements et faciliter la compréhension du produit dans la période traitée.

L’objectif principal est de susciter la confiance et l’adhésion du lecteur en présentant plusieurs thématiques :

- 1) Les lots fabriqués : le nombre de lots acceptés. Mais aussi ceux refusés et retraités avec les déviations associées.
- 2) Les rappels ou retours de lots pour raison qualité.
- 3) Les remarques sur le produit suite à une inspection officielle.
- 4) La revue de contrat client s’il y a lieu.
- 5) La liste des change control et variations détaillant la situation actuelle et future avec leurs niveaux d’impact réglementaire et leurs statuts (clôturé, travaux en cours...).
Un état des lieux des soumissions et approbations des pays majeurs.
- 6) La revue des matières premières et articles de conditionnement afin de décrire les retraits ou modifications d’agréments ou de certification ainsi que la liste des réclamations MP/AC et la liste des OOS MP/AC.
- 7) La revue des qualifications des équipements et des utilités.
- 8) Les analyses de tendance des données de production et analytiques. Cette partie se base sur les IPC identifiés comme critiques. On peut donc y retrouver par exemple les solvations du granulé, les rendements de granulation, les masses moyennes des comprimés, les duretés moyennes, les désagréments, les rendements de compression... Pour la partie analytique on peut y retrouver aussi les masses moyennes, désagréments, dosages moyens, impuretés...

L’intérêt de cette partie est la possibilité de compiler les données de tous les lots de l’année et de réaliser une étude de capabilité. Cette étude permet de prouver que le procédé est sous contrôle pour les différents critères (dispersion aussi appelée Cp et

centrage par rapport à la spécification aussi appelée Cpk). Il pourra être ainsi mis en évidence toute dérive ou tendance anormale du procédé.

- 9) L'évaluation des déviations qui permet de lister les différents écarts rencontrés avec les actions réalisées.
- 10) L'évaluation des réclamations qui permet de lister les différentes réclamations reçues sur la période étudiée avec la conclusion de l'investigation.
- 11) Les résultats et évaluation des données de stabilité qui permet de vérifier si les résultats générés dans le cadre des études de stabilité du produit concerné sont conformes aux spécifications. Cette partie permet également de mettre en évidence toute tendance anormale (sur le dosage, la désagrégation, une impureté, une dissolution par exemple).
- 12) La partie validation process afin de faire le bilan des différentes validations clôturées ou en cours, les différentes études et améliorations ainsi que l'impact sur l'HPF (L'Historique de Procédé de Fabrication).

Toutes ces données sont analysées afin de garantir que le niveau de qualité attendu est bien maintenu, qu'il n'y a pas de dérive (comme une usure des équipements par exemple). La capacité et la répétabilité des procédés sont calculées, on parle de maîtrise statistique des procédés. C'est un excellent outil d'amélioration continue. La capacité correspond à l'aptitude d'un processus à satisfaire aux spécifications. Deux paramètres sont suivis : la dispersion (Cp) et le centrage par rapport aux spécifications (Cpk).

4.2.8.2 Etude statistique / capacités

Les outils statistiques permettent d'évaluer des données de façon efficace, de faciliter la prise de décision sur des bases plus fiables.

On peut y retrouver les capacités qui sont calculées sur les paramètres process (établis selon les criticités équipement/produit) et sur les CQA analytiques (critical quality attributes) définis critiques selon les produits (on peut y retrouver par exemple la dissolution ou les impuretés). Pour savoir si un procédé est sous contrôle, il faut vérifier qu'il soit capable de réaliser les caractéristiques contrôlées en respectant les tolérances demandées. On peut ainsi estimer le risque de non-conformité d'un paramètre.

Il existe deux indices de capabilité procédé : La capabilité simple (Cp) qui renseigne sur la dispersion de la moyenne et la capabilité centrée (Cpk) qui renseigne sur le centrage et la dispersion. [52]

Le Cp met en évidence la performance du procédé (la dispersion) selon la formule suivante :

$$C_p = \frac{(T_s - T_i)}{6\sigma}$$

Avec Ts et Ti les tolérances supérieures et inférieures et σ l'écart type.

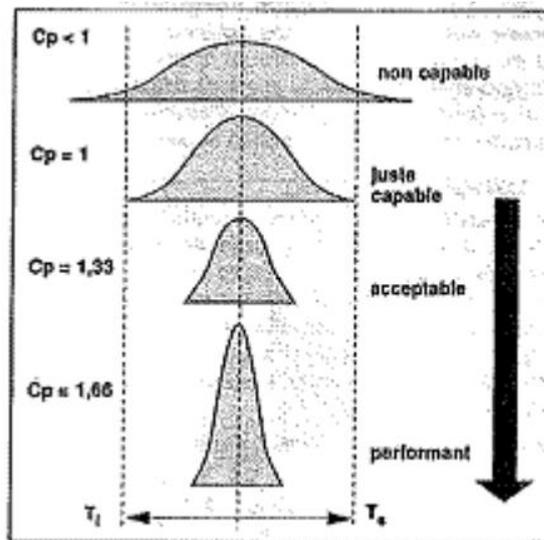


FIGURE 22: ILLUSTRATION DE LA DISPERSION

Le Cpk est le centrage par rapport aux spécifications :

$$C_{pk} = \min \left[\frac{(\bar{X} - T_i)}{3\sigma}, \frac{(T_s - \bar{X})}{3\sigma} \right] \text{ avec } \bar{X} : \text{Moyenne}$$

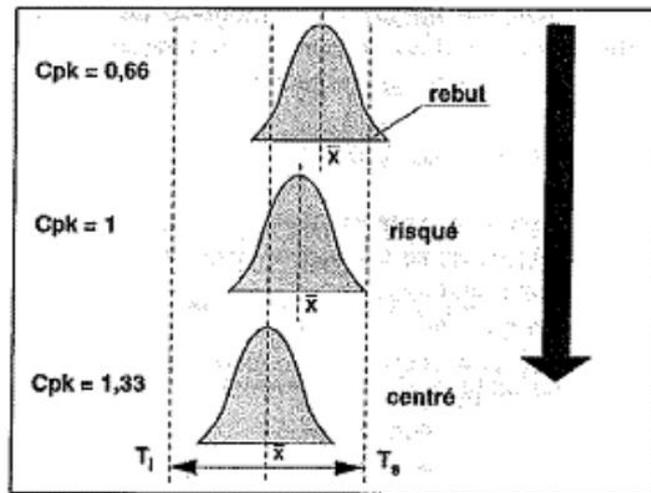


FIGURE 23: ILLUSTRATION DU CENTRAGE PAR RAPPORT AUX SPECIFICATIONS

Ainsi, on peut considérer que des valeurs de Cp ou Cpk supérieures ou égales à 1 correspondent à un procédé tout juste capable. Les capacités inférieures à 1 entraînent une investigation et la mise en place de CAPA.

Les QPR permettent aussi de faire un contrôle rétrospectif du système qualité (revue des déviations, revue d'efficacité des CAPA...).

4.2.8.3 Conclusion du QPR

La conclusion du QPR doit mettre en évidence les problèmes majeurs rencontrés sur la période du QPR, s'il y a nécessité de changer ou d'optimiser certains points. Et enfin statuer sur la maîtrise du process, l'apparition de tendances ou de dérives.

Le QPR peut être utilisé comme source documentaire lors des investigations (par exemple afin de voir si un lot est atypique, si le produit est stable, s'il peut présenter des risques ou des tendances...).

Ainsi, les QPR permettent grâce à une analyse de prouver que le process est stable, d'évaluer s'il y a besoin d'optimisation du process ou de revalidation et sert d'outil de transparence lors des audits et inspections.

4.2.9 What-if

Cette méthode permet d'identifier les risques potentiels, les causes, les effets et les moyens de contrôle.

On peut le considérer comme la simplification de l'HAZOP.

La question clé serait : « Que se passerait-il si... »

Par exemple : que se passerait-il si la force de compression allait en dehors des tolérances ?

4.3 Autres outils

4.3.1 Logigramme/arbre de décision et checklist

Les logigrammes permettent de présenter de façon simple et intuitive un processus. Il y a donc un début et une fin. Les différentes étapes sont liées entre elles et les décisions sont représentées avec un losange. L'intérêt de l'outil est la vision globale du processus pouvant aider à communiquer et prendre des décisions.

Les checklists utilisées lors des investigations permettent d'avoir les premiers éléments au plus vite. Au-delà du temps gagné, il s'agit surtout d'avoir les éléments les plus pertinents vérifiés directement au moment d'apparition du défaut par la personne détectant le défaut.

Cette partie met en évidence un exemple de mise en place de ce type de document, suite à des problématiques rencontrées dans un secteur de compression (tests pulse non conformes), sur des presses rotatives pour comprimés.

4.3.2 Exemple d'investigation lors d'un test pulse non conforme

4.3.2.1 Sécurité pharmaceutique

Les sécurités pharmaceutiques permettent de vérifier que les équipements sont fonctionnels, de commencer la production dans les bonnes conditions et d'éviter les dérives en cours de production grâce à des vérifications tout au long de la production.

Ce type de dispositif peut être automatique et installé sur l'équipement ou être une méthode organisationnelle permettant d'assurer, par leur présence et leur bon fonctionnement, la conformité des produits. Par exemple, pendant l'étape de compression, les comprimés passent par un détecteur de métaux qui éjecte les comprimés possédant des particules

métalliques. Afin de vérifier le bon fonctionnement du détecteur, les opérateurs doivent réaliser des tests d'éjection avec des pastilles contenant des particules métalliques. On peut également citer dans cette famille le calibrage des balances ou le test de contrôle de remplissage des blisters par les caméras au conditionnement ...

4.3.2.2 Fonctionnement d'une presse rotative pour comprimés et éjections

Le but d'une presse rotative pour comprimés est de transformer de la poudre ou du grain en comprimés.

Parmi les éléments de la presse, on retrouve notamment le plateau tournant qui est le centre de la machine. Les poinçons supérieurs, les matrices, et les poinçons inférieurs sont placés dans des trous de forage coaxiaux. Les matrices sont des pièces circulaires perforées dont la forme correspond au comprimé souhaité et les poinçons sont composés d'une tête, d'un corps et d'une tige avec une partie active qui marque la forme du comprimé.

Ces poinçons et matrices peuvent être changés afin de fabriquer des comprimés de forme et grandeur diverses sur la même presse.

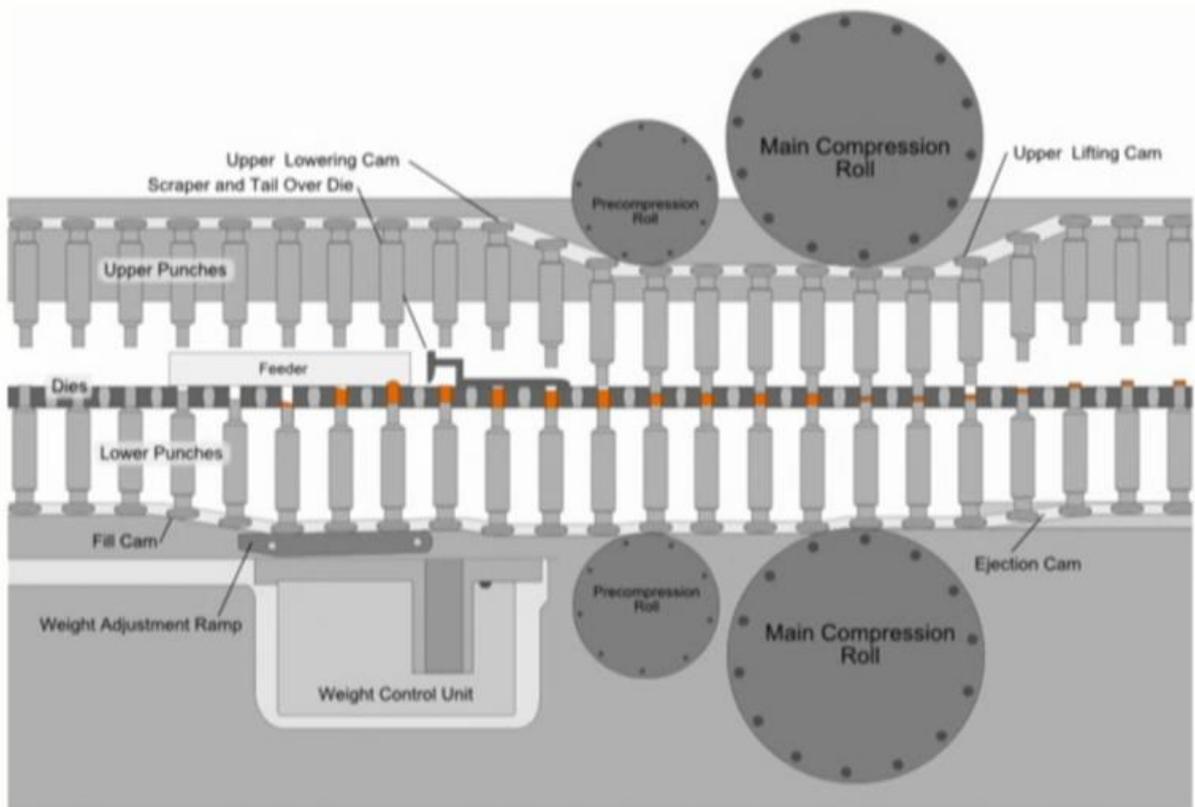


FIGURE 24: PRINCIPE DE COMPRESSION

Le grain descend par gravité dans la trémie, les hélices du sabot d'alimentation alimentent les matrices de façon optimale. La poudre restante entre le distributeur et le plateau tournant est raclée afin d'avoir la quantité volumétrique exacte de poudre pour produire le comprimé. Les deux rouleaux de pré compression compriment la poudre dans la matrice une première fois avec une force relativement basse, ce qui permet de chasser l'air du grain à comprimer pour assurer une meilleure cohésion et faciliter la compression.

La compression se fait avec le rapprochement des poinçons supérieur et inférieur grâce à l'action des galets de compression.

Après le déplacement vers le haut des poinçons supérieurs, la came d'éjection pousse le poinçon inférieur vers le haut. Ce poinçon inférieur pousse à son tour le comprimé hors de la matrice. Le doigt d'éjection dirige le comprimé vers la descente des comprimés (vers la sortie). Le doigt d'éjection est muni de petits trous où l'air sort afin de diriger les mauvais comprimés hors de la production. Pour permettre l'éjection, un système de soufflerie est en place avec une pression de l'air précise (avec vérification sur un manomètre). Le soufflage doit être court et puissant afin d'être sélectif. Il faudra prendre en compte la masse du comprimé (s'il est lourd ou s'il est léger) car on pourra adapter la puissance de la soufflerie afin de s'assurer de son éjection et donc mise au rebut (si la pression est trop importante par exemple). En effet, on ne réglera pas la puissance de la soufflerie de la même façon entre un comprimé pesant 75 mg et un autre à 1600 mg. [53][54]

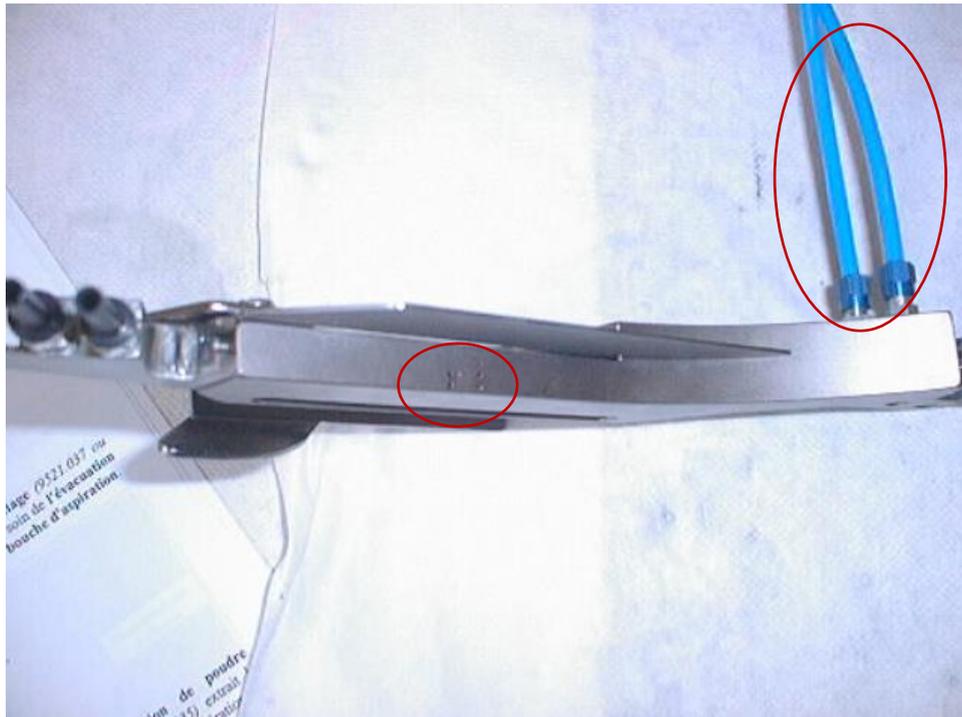


FIGURE 25: TROUS POUR L'EJECTION DES COMPRIMÉS NON CONFORMES ET SYSTEME DE SOUFLAGE SUR UN DOIGT D'EJECTION

La descente est composée d'une partie pour les comprimés conformes qui guide les comprimés vers le fût ou mini bag de stockage du semi-fini et d'une partie pour les comprimés non conformes.

En effet, des capteurs activent le soufflage du comprimé vers la partie non conforme si les paramètres de la compression ne sont pas bons (hors tolérance) afin de le séparer des comprimés conformes.

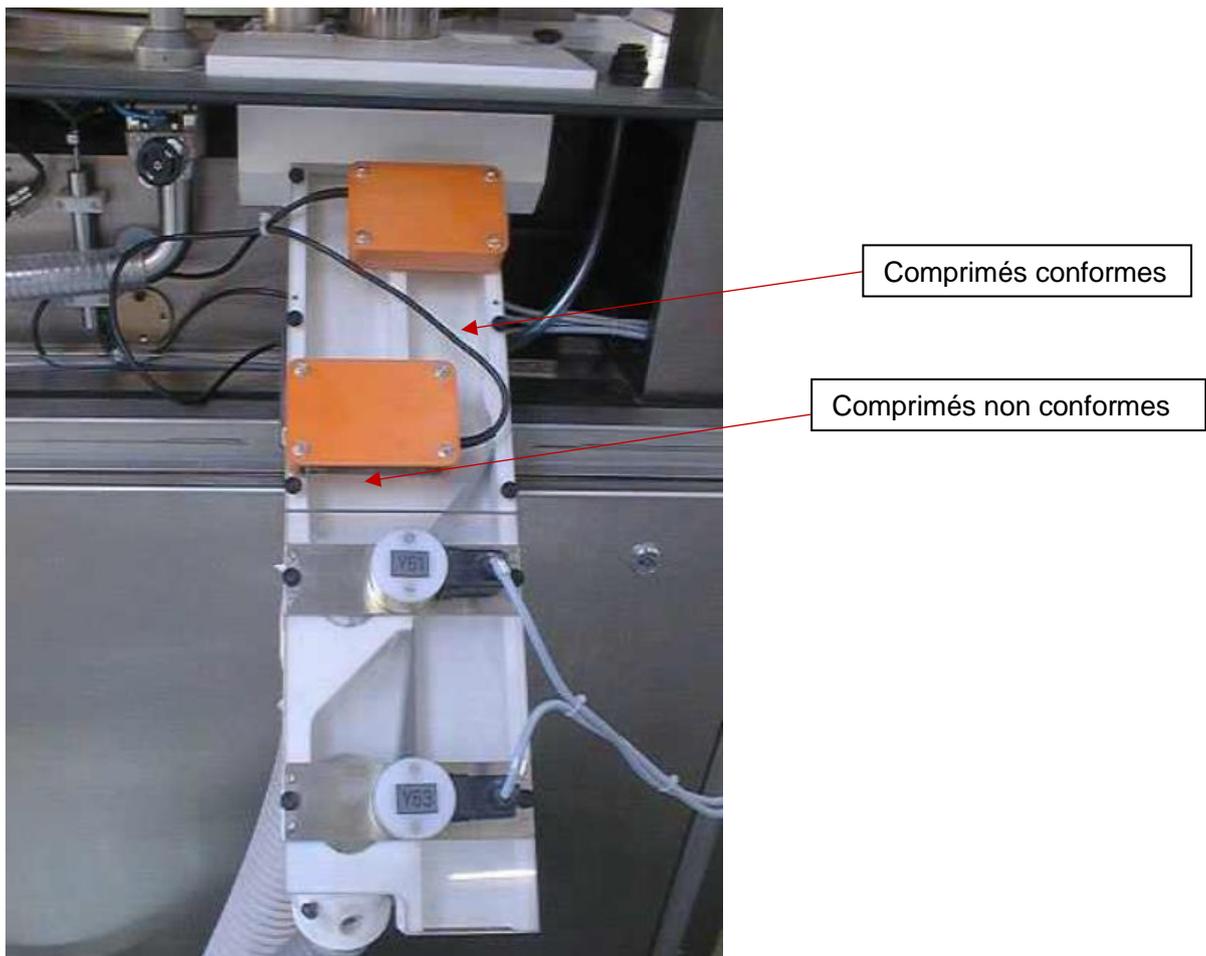


FIGURE 26: DESCENTE

On voit également que la partie pour les comprimés conformes comporte deux clapets. L'aiguillage supérieur permet de basculer en « réglage » ou en « production ». Par exemple : le démarrage d'un lot se fait en position réglage. Le clapet inférieur permet de prélever un échantillon et de l'envoyer vers le système de pesée afin de contrôler les masses des comprimés.

L'intérêt de ce système d'éjection est donc que les comprimés non conformes ne se retrouvent pas dans la production. Plusieurs paramètres doivent donc être respectés pour permettre une bonne éjection.

Les paramètres d'éjection peuvent varier en fonction du comprimé. Ils permettent de définir, par exemple, la partie du comprimé soufflé (début, milieu, fin).

Le doigt d'éjection et le positionnement de la descente des comprimés sont aussi très importants car ils permettent la bonne éjection des comprimés car il positionne la buse de

soufflage : il faut s'assurer lors du montage que le doigt d'éjection est au plus près du comprimé.

En routine, l'éjection du comprimé fait suite à un écart excessif de la force de compression (en + ou en -) entraînant une force en dehors des tolérances définies par la validation du procédé lors du premier lot d'étude ou de validation. Cette tolérance est la plage de variation admissible de la force de compression au-delà de laquelle apparaissent des valeurs en +/- T1 en terme de masse individuelle. Le risque principal est donc la production de comprimés non conformes (appelés T1 ou T2). Selon les critères de la pharmacopée européenne : le chapitre 2.9.5 précise les spécifications d'uniformité de masse des préparations unidoses :

« Pesez individuellement 20 unités (...) et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau 2.9.5.-1, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage). »

TABLEAU 17: TABLEAU 2.9.5.-1 DE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE POUR LES COMPRIMES

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	10
	Plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5

Ainsi, en cas de défaillance des tests d'éjection, les principales conséquences pour les produits sont le passage, en bonne production, de comprimés de masse non conformes. Pour cela, des tris, des destructions ou des contrôles renforcés sont à réaliser.

Les conséquences pour l'entreprise sont des coûts de main d'œuvre supplémentaires pour effectuer les tris, des coûts de destructions (coûts de production des comprimés : main d'œuvre, énergie... mais aussi la perte d'un ou plusieurs bacs de comprimés).

4.3.2.3. Test d'éjection avec poinçon spécifique

Le test d'éjection avec poinçon spécifique est une méthode qui permet de créer volontairement un comprimé ne répondant pas aux spécifications du dossier de lot, afin de s'assurer que celui-ci sera bien éjecté par la presse à comprimés. Le test d'éjection permet de vérifier que l'on maîtrise l'éjection des comprimés défectueux. Ce test permet de vérifier que le comprimé éjecté est bien celui qui est détecté par la presse à comprimés (le comprimé éjecté aura un marquage différent) et de vérifier le bon fonctionnement de l'éjection (circuit d'air conforme, buse de soufflage non obstruée, bonne orientation du doigt d'éjection, pression d'air bien réglée...).

Pour créer un poinçon spécifique, un poinçon est marqué sur sa partie active, permettant de créer un défaut visible le différenciant des autres poinçons du produit.



FIGURE 27: CREATION D'UN DEFAUT SUR LA PARTIE ACTIVE DU POINÇON

On raccourci également de quelques dixièmes de millimètres la tête du poinçon afin qu'il soit détecté en dehors des tolérances.



FIGURE 28: TETE D'UN POINÇON

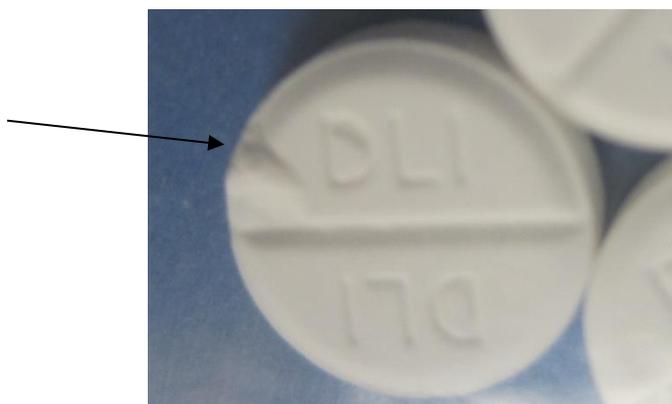


FIGURE 29: COMPRIME MARQUE PAR LE POINÇON SPECIFIQUE

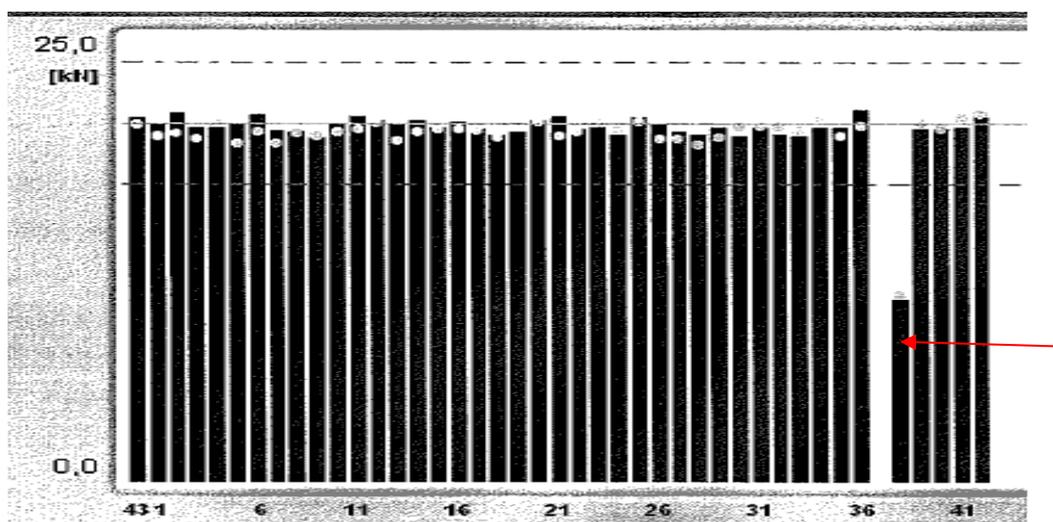


FIGURE 30: CAPTURE D'ECRAN DE LA PRESSE REALISE LORS D'UN TEST POINÇON SPECIFIQUE

Le poinçon sentinelle peut donc être détecté facilement lors du fonctionnement de la presse à comprimé sur le moniteur (dans l'exemple ci-dessus, il est placé sur la station 38 et la force de compression se situe en dehors des tolérances).

Ainsi, le test d'éjection avec poinçon spécifique (aussi appelé poinçon sentinelle) est réalisé en remplaçant un poinçon par un poinçon légèrement différent qui va entraîner un dépassement de la tolérance fixée.

4.3.2.4 Test pulse

Le test d'éjection unitaire (aussi appelé test pulse) est réalisé à deux personnes.

La première est en charge d'appuyer sur le bouton qui déclenche l'éjection unitaire et d'indiquer à une deuxième personne le déclenchement du pulse.

La deuxième personne peut donc voir l'éjection unitaire et récupérer le comprimé au niveau du canal d'éjection.

Ce test permet de s'assurer que tous les circuits d'éjection (informatique, air, réglage) sont intègres et qu'ils permettent une éjection. Toute défaillance de ce test doit donc être tracée et doit faire l'objet d'une investigation puisque cela peut mettre en évidence une anomalie.

Le pulse est dit « non conforme » lorsqu'aucun comprimé n'est éjecté. Les causes les plus souvent rencontrées sont : les buses bouchées, les défauts recette/presse, les défauts d'électrovanne, les connecteurs ou tuyaux défectueux, les problèmes de la patte de réglage, les problèmes de descente des comprimés, les souffleries trop fortes ou pas assez fortes, les mauvais réglages du doigt d'éjection.

TABEAU 18: FREQUENCE DES TESTS D'EJECTION

Test d'éjection avec poinçon spécifique	Pulse = éjection unitaire
<ul style="list-style-type: none"> - Début de lot - Changement de vitesse de la presse - Intervention sur le doigt d'éjection - Modification des paramètres d'éjection - Arrêt décidé (changement de presse/ retraitement du lot) - Coupure électrique. 	<ul style="list-style-type: none"> - A réaliser en cours de lot / surveillance - En cas d'intervention sur le circuit d'air.

Tout au long de la production, des tests d'éjection sont réalisés dans les conditions réelles de production.

Par exemple, pour un premier lot de campagne, un test poinçon sentinelle (ou poinçon spécifique) est effectué. Puis, à chaque changement de réglage (cadence de production par exemple) ou d'équipe et à la fin du lot, un test pulse est réalisé. Pour les comprimés de tailles importante et à cadence rapide un pulse à chaque bac peut s'avérer plus judicieux. En effet, les bacs seront plus vite remplis et donc l'apparition d'un pulse non conforme va affecter une grande partie du lot.

Le poinçon sentinelle peut aussi être effectué après une intervention sur le doigt d'éjection ou une modification des paramètres d'éjection.

Pour les autres lots de la campagne, un simple test pulse en début et fin de lot et à chaque changement d'équipe peut être suffisant pour borner tout dysfonctionnement et de s'assurer du bon réglage de la presse à comprimés, que les comprimés sont produits dans les spécifications et que l'on maîtrise le procédé de fabrication.

4.3.2.5 Méthodologie à suivre dans le cas d'un test d'éjection des presses à comprimés non conforme

Si le test d'éjection est non conforme, le risque est de retrouver des comprimés non conformes dans la production.

Une investigation doit donc être lancée lorsqu'un pulse ou un poinçon spécifique est non conforme et doit apparaitre dans la déviation. Un retour à la normale est aussi nécessaire.

Cette investigation peut être décrite dans un logigramme associé à une checklist.

4.3.2.6 Logigramme

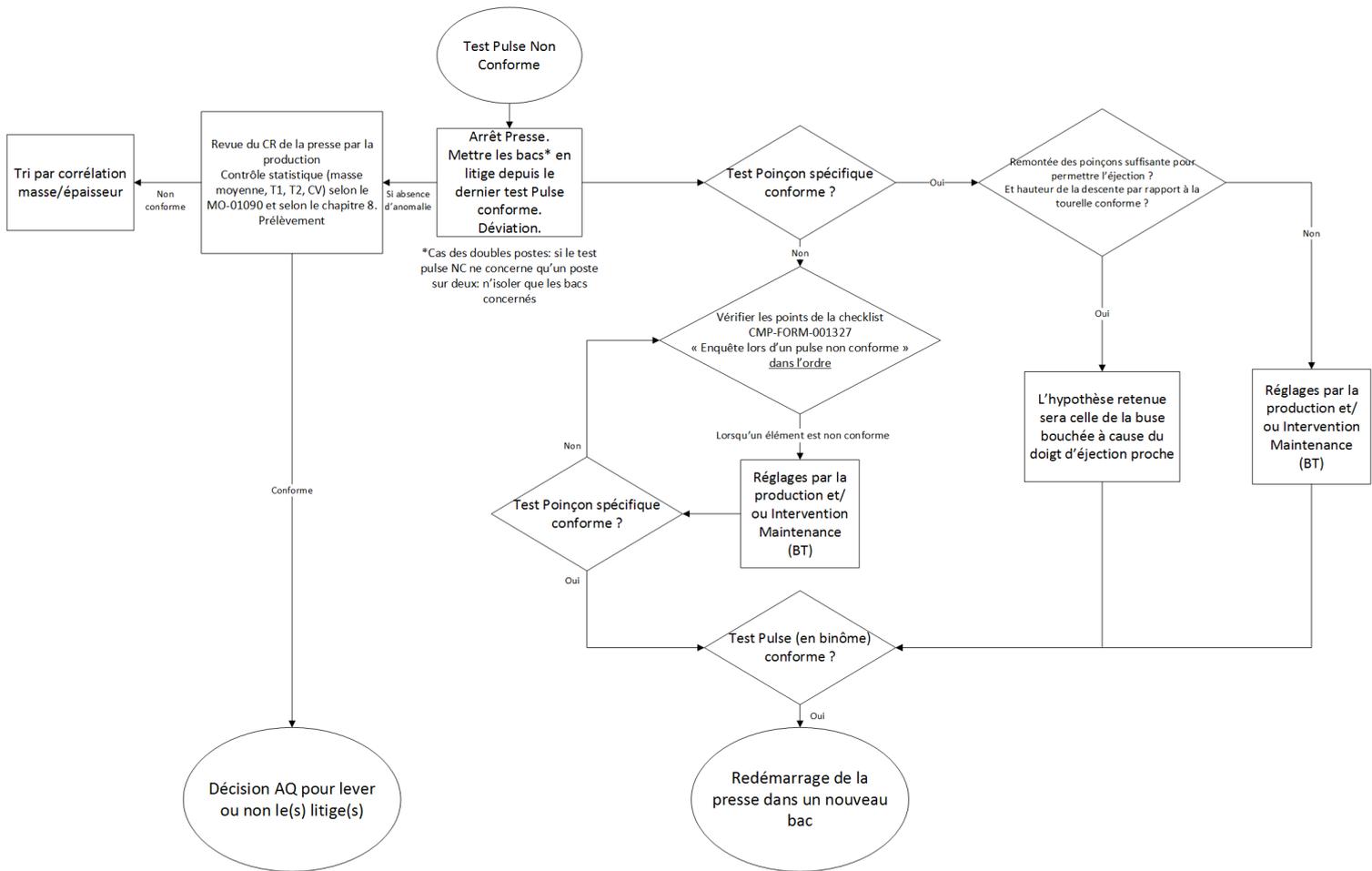


FIGURE 31: LOGIGRAMME D'ENQUETE LORS D'UN PULSE NON CONFORME

L'intérêt de l'utilisation de logigramme est sa simplicité d'utilisation et le fait qu'il donne une structure définie que toute personne peut suivre. Les opérations doivent donc être suivies une à une, dans l'ordre, en écrivant la constatation de chaque étape. En effet, ce n'est pas parce qu'on a identifié une anomalie justifiant le problème qu'il n'y a pas d'autres causes. L'utilisation du logigramme et d'une checklist/formulaire permet de poursuivre une démarche exhaustive et de balayer tous les éléments à investiguer. Ainsi, il n'y aura pas de stratégies différentes lors de l'investigation d'un tel écart. On retrouvera alors toujours la même démarche et les mêmes points critiques de vérification à renseigner dans l'investigation de la déviation.

4.3.2.7 Questionnaire/checklist :

Le questionnaire ou la checklist permettent de collecter des informations afin de les analyser de manière très simple et rapide. Ces outils d'analyse permettent de répondre à un objectif précis comme une investigation, la collecte de données...

Les questions doivent être formulées de manière directe et claire. Les réponses attendues doivent être une affirmation ou une négation, une observation ou un choix parmi une liste de propositions.

L'investigation est donc fiabilisée et l'enquête permet de vérifier tous les points critiques tout en documentant ces vérifications.

Enquête lors d'un pulse non conforme

(Cette check-list est à joindre à la déviation et associée au logigramme d'enquête)

Produit :

N° de lot : _____

Bac n° _____

Dernier pulse conforme à : __h__ correspondant au bac n° _____

Localisation du box:

Type de presse :

	Oui	Non	N/A	Commentaires	
Partie production					
Réglage de la presse conforme à la technique ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/		
Revue du compte rendu de la presse : arrêt machine pour défaut de régulation ou éjection ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	/		
Test poinçon spécifique conforme ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Détection du poinçon spécifique (force de compression hors des tolérances sur la station où il se trouve) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Paramètres d'éjection conformes (identiques aux paramètres de démarrage) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Buses bouchées ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Pression d'air conforme sur le manomètre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Valeurs théoriques : ____ bars Comprimés > 100 mg : cibler 4 à 6 bars Comprimés < 100mg : cibler 4 bars Valeur réelle : ____ bars	
Partie maintenance					
Intervention maintenance avant et pendant le lot ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	N° BT :	
Intervention maintenance après le dernier pulse non conforme ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	N° BT :	
Intégrité du circuit d'air conforme ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Transmission du signal de soufflerie conforme (clignotement de l'électrovanne) et soufflage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Vérification du doigt d'éjection et des buses d'éjection : test à l'alcool conforme ? (Mettre NA dans le cas d'une Fette)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fin d'enquête					
Test poinçon spécifique conforme ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Test pulse conforme ? (à réaliser en binôme)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VISA :	VISA double check :
Conclusion enquête :					
Date et visa du technicien/responsable :					
Partie AQ	N° Déviation :				
	Commentaire :				
	Date et visa AQP :				

4.4 Finalité :

[55][56]

Deming a créé en 1986 une liste de 14 points dans son livre out of the crisis expliquant les différentes missions des membres du management afin d'éviter « les maladies mortelles du management ». Parmi cette liste on peut notamment citer :

- Décider d'améliorer les services et les produits à long terme, et s'y tenir avec entêtement.
- Refuser de continuer à accepter des produits ou des services qui ne sont pas entièrement satisfaisants.
- Éliminer la notion de contrôle à posteriori (ceci n'améliore pas la qualité).
- Améliorer sans arrêt les méthodes, et les produits. Ne rien établir comme durable et définitif.
- Éliminer les obstacles à la circulation de l'information dans l'entreprise.
- Éliminer les barrières entre les départements de l'entreprise. Favoriser les activités transfonctionnelles.
- Éliminer les objectifs quantitatifs non accompagnés d'une méthode pour les réaliser.
- Éliminer les obstacles à la satisfaction du travail bien fait. A chaque fois qu'il y a une amélioration, elle doit être mise en valeur et récompensée.

Les grands principes des différents outils d'analyse de risque, d'investigation ou du Lean reposent sur ces 8 points expliqués par Deming. Le respect de cet état d'esprit permet de passer d'une stratégie où les problèmes sont gérés dans l'urgence (« on éteint les incendies »), à des situations où on identifie et élimine les causes premières des problèmes pour éviter toute récurrence.

Les 6 autres points concernent l'importance de la formation et de la relation avec les fournisseurs ainsi que la place du management. Dans l'industrie pharmaceutique comme dans toute entreprise, la formation est à mettre au centre des préoccupations. Un personnel formé et conscient des enjeux qualité et des risques inhérents à la production du médicament est la clé de voûte du système qualité.

- Mettre en place une formation efficace, et en continue.
- Mettre en œuvre un programme efficace d'éducation et de perfectionnement c'est à dire une formation continue.

- Remplacer supervision par direction. Remplacer le contrôle par le leadership.
- Éliminer les slogans.
- Il ne faut pas acheter seulement en fonction du prix affiché. Il faut acheter au meilleur coût global pour l'entreprise et pour ses clients.
- Il faut établir des relations privilégiées avec les fournisseurs de l'entreprise, et réduire le nombre de ses fournisseurs ;

4.5 Conclusion générale

Au quotidien, l'assurance qualité statue et évalue dans un esprit critique la conformité des produits fabriqués de façon méthodique et rigoureuse en vue de leur mise sur le marché et de leur utilisation par des patients. L'assurance qualité sera de plus en plus concernée par la maîtrise des coûts, on parle même de « coût d'obtention de la qualité » dans un contexte de mondialisation toujours plus concurrentiel.

La standardisation des investigations permet d'apporter plus de transparence et une exhaustivité importante dans le but de garantir la qualité d'un médicament pour les patients, c'est-à-dire un médicament qui regroupe sécurité, efficacité et innocuité. Cette approche rigoureuse et formelle appliquée à la gestion de risque permet de détecter ce qui peut être défaillant, les conséquences et la probabilité d'apparition. Ces outils ont pour essence de rester le plus simple possible, les approches plus complexes et structurées doivent être réservées aux cas ne pouvant pas être résolus par des moyens simples. C'est une philosophie que l'on retrouve également dans le Lean : fiabilité et efficacité avec simplicité.

Ainsi, la structure de l'investigation ainsi que le type d'analyse des risques doivent être adaptées à l'événement puisque chaque méthode présente des avantages et des inconvénients. Cette démarche permet de garantir l'efficacité de la mise en œuvre du système qualité qui va être vérifiée par des audits et inspections.

La démarche proactive de gestion du risque qualité permet d'anticiper et éviter les risques les plus critiques.

Références bibliographiques

- [1] Association française de normalisation. Quelle est la différence entre normalisation et réglementation ? [En ligne] 2017 [cité le 06/05/2019]. Disponible : <https://normalisation.afnor.org/foire-aux-questions/difference-entre-normalisation-reglementation>
- [2] Communication Groupe AFNOR. Parler normes couramment. [En ligne] 2013 [cité le 06/05/2019].
Disponible : <https://normalisation.afnor.org/wp-content/uploads/2016/06/Parler-normes-couramment-3.pdf>
- [3] Deutschland.de ; Portail sur l'Allemagne, éditions FAZIT Communication GmbH. Les 500 ans du décret sur la pureté de la bière (Reinheitsgebot). [En ligne]. 2016 [cité le 13/05/2019]. Disponible : <https://www.deutschland.de/fr/topic/vie-moderne/life-style-arts-culinaires/les-500-ans-du-decret-sur-la-purete-de-la-biere>
- [4] Héloïse Berkowitz, Hervé Dumez. Le système Gribeauval ou la question de la standardisation au XVIIIe siècle. Gérer et Comprendre. Annales des Mines, Les Annales des Mines. 2016 ; pp.41-50.
- [5] Defense Standardization Program. Policy and Guidance. [En ligne] [Cité le 13/05/2019]
Disponible : <http://www.dsp.dla.mil/Policy-Guidance/>
- [6] Gilles Teneau, Jean-Guy Ahanda. Guide commenté des normes et référentiels. Paris, France : Eyrolles, 2009. 370 P.
- [7] National Park Service, U.S. Department of the Interior. Liberty Ships and Victory Ships, America's Lifeline in War [En ligne]. [Cité le 13/05/2019]. Disponible : https://www.nps.gov/nr/twhp/wwwlps/lessons/116liberty_victory_ships/116liberty_victory_ships.htm
- [8] Organisation internationale de normalisation (ISO). Il était une fois l'ISO. L'histoire d'une amitié partagée - Souvenirs à propos des cinquante premières années de l'ISO. [En ligne]. 1997. [Cité le 13/05/2019]
Disponible : <https://www.iso.org/fr/the-iso-story.html>
- [9] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Quality guidelines. [En ligne]. [Cité le 13/05/2019].
<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

- [10] Rondo Cameron, Larry Neal. A Concise Economic History of the World: From Paleolithic Times to the Present. Oxford University Press, 5ième édition (November 17, 2015). 496 p.
- [11] Anton Dolinsky / Almyta Systems. Inventory Management History Part Three: Venetian Arsenal - Ahead of Their Time. [En ligne]. [Cité le 13/05/2019].
Disponible: http://www.almyta.com/Inventory_Management_History_3.asp
- [12] Ohno Taiichi. Toyota Production System: Beyond Large-Scale Production. Productivity Press, 1988. 176 pages.
- [13] Božanić Vojislav. Lean and Six Sigma Concepts – Application in Pharmaceutical Industry. International Journal for Quality Research. 2011.
- [14] Henry J. Achieving Lean Changeover. New York: Productivity Press. 2013.
- [15] Hedley Rees. What can Pharma manufacturing learn from Lean Thinking ? GMP review. Octobre 2012 Vol 11 N°3.
- [16] Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) – L’approche Lean comme levier de compétitivité et de motivation des industries de santé – Avril 2016.
- [17] KPMG. Navigating a transforming life sciences landscape: Top trends risks for 2018. [En ligne] 2018 [Cité le 16/05/2018]. Disponible:
<https://advisory.kpmg.us/content/dam/advisory/en/pdfs/life-sciences-landscape.pdf>
- [18] Ministère des solidarités et de la santé. Note d’information n° DGOS/PF2/DGS/PP2/2018/196 du 2 août 2018 visant à informer les établissements de santé de la publication d’un guide méthodologique relatif au déploiement du dispositif sérialisation : Lutte contre la falsification des médicaments dans les Etablissements de Santé. [En ligne] 02/08/2018 [Cité le 16/05/2019].
Disponible : http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2018/08/cir_43877.pdf
- [19] Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Guidance on GxP data integrity. [En ligne] 09/03/2018 [Cité le 16/05/2019].
Disponible : <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-gxp-data-integrity>
- [20] European Medicines Agency. Mutual recognition agreements (MRA). [En ligne] [Cité le 16/05/2019]
Disponible :
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/mutual-recognition-agreements-mra>
- [21] Ordre National des Pharmaciens. Pharmacien responsable, rôle et attributions. [En ligne] Novembre 2010 [Cité le 16/05/2019].

Disponible :

<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/8576/120316/version/9/file/Pharmacien-responsable-FR.pdf>

[22] US Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations Title 21: 21 CFR 314.81(b)(1) – NDA—Field alert report [En ligne] 09/04/2018 [Cité le 16/05/2019]

Disponible:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=314.81>

[23] Les Echos, Enrique Moreira. Lait contaminé : retour sur l'affaire Lactalis. [En ligne] 04/07/2018 [Cité le 16/05/2019]

Disponible : <https://www.lesechos.fr/2018/07/lait-contamine-retour-sur-laffaire-lactalis-998013>

[24] BFM Business. D'où vient ce bout de plastique qui met Mars dans l'embarras ? [En ligne] 24/02/2016 [Cité le 16/05/2019]

Disponible : <https://bfmbusiness.bfmtv.com/entreprise/d-ou-vient-ce-bout-de-plastique-qui-met-mars-dans-l-embarras-954080.html>

[25] France Info, Thomas Snégaroff. En 1990, face au scandale, Perrier tente de transformer le vice en vertu [En ligne] le 24/09/2015 [Cité le 16/05/2019]

Disponible : https://www.francetvinfo.fr/replay-radio/histoires-d-info/en-1990-face-au-scandale-perrier-tente-de-transformer-le-vice-en-vertu_1787853.html

[26] Le Monde. Scandale de la viande de cheval : deux ans et demi de prison pour le grossiste néerlandais. [En ligne] 07/04/2015 [Cité le 16/05/2019] Disponible :

https://www.lemonde.fr/economie/article/2015/04/07/scandale-de-la-viande-de-cheval-deux-ans-et-demi-de-prison-pour-le-grossiste-neerlandais_4610968_3234.html

[27] L'expansion. L'affaire du Samsung Galaxy Note 7 et ses batteries explosives. [En ligne]

[Cité le 16/05/2019] Disponible : https://lexpansion.lexpress.fr/high-tech/l-affaire-du-samsung-galaxy-note-7-et-ses-batteries-explosives_1838245.html

[28] Le Monde, Mouna El Mokhtari et Antoine Schirer. « Implant Files » : comprendre le scandale de la surveillance des dispositifs médicaux. [En ligne] 26/11/2018 [Cité le 16/05/2019] Disponible :

https://www.lemonde.fr/implant-files/video/2018/11/25/implant-files-comprendre-le-scandale-de-la-surveillance-des-dispositifs-medicaux_5388428_5385406.html

[29] Etablissement français du sang. Dispositifs d'aphérèse Haemonetics : l'ANSM publie un point d'étape sur les investigations en cours. [En ligne] 06/12/2018 [Cité le 16/05/2019]

Disponible : <https://www.efs.sante.fr/dispositifs-dapherese-haemonetics-lansm-publie-un-point-detape-sur-les-investigations-en-cours>

[30] ANSM. Injonction n°19PSL 102 du 16/01/2019 portant sur l'Etablissement français du sang. [En ligne] 21/01/2019 [Cité le 16/05/2019]

Disponible : <https://ansm.sante.fr/Decisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-sanctions-financieres-interdictions-de-publicite-Injonctions/Injonction-n-19PSL-102-du-16-01-2019-portant-sur-l-Etablissement-francais-du-sang-La-Plaine-Saint-Denis>

[31] RTL. Il y a 20 ans, l'affaire de la Josacine empoisonnée. [En ligne] 10/06/2014 [Cité le 16/05/2019] Disponible : <https://www.rtl.fr/actu/debats-societe/il-y-a-20-ans-l-affaire-de-la-josacine-empoisonnee-7772508380>

[32] Le Parisien. L'affaire du Médiateur : quelques repères chronologiques ? [En ligne] 07/09/2015 [Cité le 16/05/2019] Disponible : <http://www.leparisien.fr/espace-premium/actu/mediator-repere-07-09-2015-5067613.php>

[33] ANSM. Pilule de contraception orale Optimizette Gé 75 microgrammes – Rappel du lot n°1958550 [En ligne] 05/04/2018 [Cité le 16/05/2019]

Disponible : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Pilule-de-contraception-orale-OPTIMIZETTE-Ge-75-microgrammes-RAPPEL-DU-LOT-N-1958550>

[34] ANSM. Historique d'une alerte résolue : Furosemide Teva 40 mg, comprimé sécable. [En ligne] [Cité le 16/05/2019] Disponible :

[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Furosemide-Teva-40-mg-comprime-secable/Historique-d-une-alerte-resolue-Furosemide-Teva-40-mg-comprime-secable/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Furosemide-Teva-40-mg-comprime-secable/Historique-d-une-alerte-resolue-Furosemide-Teva-40-mg-comprime-secable/(offset)/0)

[35] ANSM. Questions / réponses SARTANS (valsartan, irbésartan) : information sur les rappels de lots. [En ligne] 21/03/2019 [Cité le 16/05/2019] Disponible : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Valsartan/Valsartan/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Valsartan/Valsartan/(offset)/0)

[36] ISO. Norme internationale ISO 31000:2018 - Risk Management guideline: février 2018. Edition: 2. 16 pages.

[37] The Product Quality Research Institute (PQRI). Risk Management Training Guides – Hazard & Operability Analysis (HAZOP). [En ligne] [Cité le 20/05/2019] Disponible: http://pqri.org/wp-content/uploads/2015/08/pdf/HAZOP_Training_Guide.pdf

[38] Michel Royer. HAZOP, une méthode d'analyse des risques–principe. Techniques de l'Ingénieur, se4031, avril 2009.

- [39] AFNOR. IEC 61882:2016 Hazard and operability studies (HAZOP studies) - Application guide: mars 2016. La Plaine Saint-Denis, France: AFNOR ; 2016; 124 pages.
- [40] U.S. Department of Defense. Procedures for Performing a Failure Mode, Effects and Criticality Analysis. MIL-P-1629. 1949.
- [41] National Aeronautics and Space Administration (NASA). Procedure for Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA). 1966. RA-006-013-1A. Retrieved 2010-03-13. [En ligne] Cité le 20/05/2019.
Disponible: <https://ntrs.nasa.gov/archive/nasa/casi.ntrs.nasa.gov/19700076494.pdf>
- [42] World Health Organization. HACCP: Introducing the Hazard Analysis and Critical Control Point System. [En ligne] 1997 [Cité le 20/05/2019] 25 pages.
Disponible : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63610>
- [43] The Product Quality Research Institute (PQRI). Risk Management Training Guides – HACCP Training Guide. [En ligne] [Cité le 21/05/2019]
Disponible: http://pqri.org/wp-content/uploads/2015/08/pdf/HACCP_Training_Guide.pdf
- [44] ISO. Norme internationale ISO 22000:2018 - Food safety management: novembre 2018. Edition: 2. 37 pages.
- [45] US FDA. Hazards and controls guide for dairy foods HACCP. Guidance for processors. Octobre 2007. 46 pages.
- [46] International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH Q9 Quality Risk Management: Annex 1 Methods and tools -1.5 HACCP (page 12).
- [47] B. Mahadevan. Operations Management – Theory and Practice Second edition Pearson Education India, 2010 - 650 pages
- [48] Mortureux Yves. Arbres de défaillance, des causes et d'événement. Techniques de l'Ingénieur, SE2050, octobre 2002.
- [49] Institut National de l'environnement industriel et des risques. Rapport d'étude de l'INERIS : Méthodes d'analyse des risques générés par une installation industrielle. [En ligne] 13/10/2006. [Cité le 20/05/2019]
Disponible : https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/rapport_omega_7-2.pdf
- [50] Université Numérique Ingénierie et Technologie. Analyse de risques : Identification et estimation : Démarches d'analyse de risques - Méthodes qualitatives d'analyse de risques. Méthode de l'Arbre de Défaillance ou de Défaut ou de Faute. [En ligne] [Cité le 20/05/2019]

Disponible :

http://www.unit.eu/cours/cyberrisques/etage_3_aurelie/co/Module_Etage_3_synthese_39.html

[51] INRS. L'analyse de l'accident du travail - La méthode de l'arbre des causes. Brochure INRS. Edition INRS ED 6163 ISBN 978-2-7389-2095-9. Janvier 2019. 24 pages.

[52] Fabrice DESNOYER, Rénald VINCENT. Mémento sur la notion de capabilité. Techniques de l'Ingénieur, référence AG1775, 2004.

[53] GEA Process Engineering Division. Manuel de la presse Courtoy R292F. 11/09/2006. 142 pages.

[54] Université de Strasbourg. Fonctionnement d'une presse à comprimer rotative industrielle [En ligne] 26/06/2013 [Cité le 20/05/2019]. Durée : 00:12:55.

Vidéo disponible : http://utv.unistra.fr/video.php?id_video=314

[55] Howard.S Gitlow et Shelley J.Gitlow. Le guide Deming pour la qualité et la compétitivité. Edition AFNOR gestion. 1992.

[56] W. Edwards Deming. Out of the Crisis. Cambridge University Press, 1987. 507 pages.

LEFEBVRE Mathieu

La standardisation des investigations et prises de décision par l'analyse de risque dans
l'industrie pharmaceutique

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2019

Mots clés : Investigation, analyse des risques, AMDEC, HAZOP, HACCP, prévention,
déviations, BPF, GMP, industrie pharmaceutique, ICH Q9

RESUMÉ

L'industrie pharmaceutique est une industrie répondant à des réglementations exigeantes et constamment en évolution. Des hauts standards de qualité permettent de garantir aux patients des médicaments conformes, c'est-à-dire qui regroupent qualité, sécurité et efficacité. La santé du patient est au cœur des priorités et des préoccupations du domaine de la qualité qui permet de garantir ces exigences dans toutes les étapes du circuit du médicament.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées en assurance qualité lors des investigations des écarts (aussi appelés déviations) mais aussi lors d'une démarche proactive d'analyse de risque.

La démarche de standardisation permet de garantir que les opérations sont organisées et réalisées toujours de la même façon, d'un individu à un autre et d'un moment à un autre suivant les exigences qualité. Plusieurs concepts vont dans ce sens : les textes ICH, les normes ISO, les BPF, le Lean... D'une façon générale ces démarches permettent d'apporter plus de transparence. Cette approche rigoureuse et formelle peut être notamment appliquée à la gestion des risques permettant de détecter ce qui peut être défaillant, les conséquences qui en découlent et la probabilité d'apparition de ces défaillances. La démarche proactive de gestion du risque qualité permet donc d'anticiper et éviter les risques les plus critiques.

Elle peut être également appliquée aux investigations dites « ad-hoc », c'est à dire adaptée à un événement précis. Toutes ces démarches permettent de garantir l'efficacité de la mise en œuvre du système qualité qui va être vérifiée par des audits et inspections.

JURY Président : Dr Catherine DEMAILLY Docteur en Pharmacie, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie d'Amiens

Membres : Dr Sandra BONET Docteur en Pharmacie, Coordinateur Projets Produits / Dr Axelle REFFET Docteur en Pharmacie, Responsable Assurance Qualité Produit secteur Fabrication