

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

Année 2008

N° : 24

THESE pour le
DIPLOME d'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

par **Lucie RABAUD**

le 23 Juin 2008

Application de l'ICH Q9 « *Quality Risk Management* » au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique : conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés

Président : M. Alain Truchaud, Professeur de Technologie Biomédicale

Membres du Jury : Mme Hélène Gautier, Maître de Conférences de Pharmacie Galénique
M. Laurent Rigaudeau, Pharmacien de Production - FAMAR Lyon

Introduction.....	14
-------------------	----

Partie I : The International Conference for Harmonisation - ICH -	16
---	----

I. Introduction	17
II. Historique.....	18
III. Membres	20
III.1. Membres fondateurs.....	20
III.2. Observateurs et IFPMA.....	22
IV. Organisation	23
IV.1. ICH Steering Committee	23
IV.2. ICH Coordinators.....	23
IV.3. ICH Secretariat.....	24
IV.4. Conférences et Ateliers	24
V. ICH Terms of Reference.....	25
VI. Missions	26
VII. Processus pour l'harmonisation	27
VII.1. Etape 1 : Adoption du consensus	29
VII.2. Etape 2 : Confirmation du consensus des six membres.....	29
VII.3. Etape 3 : Consultation réglementaire	30
VII.3.a. Consultation réglementaire régionale	30
VII.3.b. Discussion des commentaires issus des consultations régionales	30
VII.4. Etape 4 : Adoption d'un guideline harmonisé	30
VII.5. Etape 5 : Mise en application.....	31

PartieII : Le management du risque Qualité défini selon l'ICH Q9.....	33
---	----

I. Introduction	34
II. Notions de risque et de qualité.....	36
III. Définition et processus du "Quality Risk Management"	38
III.1. Présentation du processus général	38

III.2. Responsabilités	40
III.3. Initiation d'un processus de management du risque Qualité	40
III.4. Etude de risque	40
III.4.a. Identification du risque	40
III.4.b. Analyse du risque.....	41
III.4.c. Evaluation du risque.....	41
III.5. Contrôle du risque	42
III.6. Communication sur le risque	43
III.7. Revue du risque.....	43
IV. Intégration du "Quality Risk Management" dans les opérations industrielles et réglementaires	44
IV.1. Management Qualité	44
IV.2. Activités réglementaires	46
IV.3. Développement.....	46
IV.4. Bâtiments, équipements, utilités	47
IV.5. Matières	47
IV.6. Production	48
IV.7. Laboratoire de contrôle et études de stabilité.....	49
IV.8. Conditionnement et étiquetage.....	49

Partie III : Les outils de management du risque Qualité	51
---	----

I. Introduction	52
II. Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP).....	54
II.1. Principes	54
II.2. Assembler une équipe HACCP.....	57
II.3. Décrire le produit et le procédé.....	57
II.4. Identifier l'usage escompté.....	57
II.5. Construire le diagramme des flux	57
II.6. Confirmer sur place le diagramme des flux	58
II.7. Conduire une analyse de risque (principe 1).....	58
II.8. Déterminer les points critiques de contrôle (Principe 2).....	59
II.9. Etablir les limites critiques pour chaque CCP (Principe 3)	60
II.10. Etablir un système de suivi pour chaque point critique de contrôle (Principe 4)	61
II.11. Etablir les actions correctives (Principe 5)	61
II.12. Etablir les procédures de vérification (Principe 6)	62
II.13. Etablir la documentation (Principe 7)	62

III. Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets, et de leur Criticité (AMDEC).....	63
III.1. Initialisation	64
III.2. Analyse fonctionnelle.....	65
III.3. Analyse des défaillances	65
III.4. Cotation des défaillances	65
III.5. Actions correctives menées.....	68
III.6. Applications.....	68
IV. Hazard Operability Analysis (HAZOP).....	69
IV.1. Principe.....	69
IV.2. Le déroulement	69
IV.3. Définition des mots-clés	70
IV.4. Définition des paramètres.....	71
IV.5. Causes et conséquences de la dérive	71
IV.6. Moyens de détection, sécurités existantes et propositions.....	71
IV.7. Applications	72
V. Analyse Préliminaire des Risques (APR)	73
V.1. Principe	73
V.2. Déroulement	74
VI. Méthode de l'Arbre des Défaillances (AdD).....	76
VI.1. Principe.....	76
VI.2. Déroulement.....	77
VI.2.a. Définition de l'évènement redouté.....	77
VI.2.b. Elaboration de l'arbre	77
VI.2.c. Exploitation de l'arbre.....	78
VI.3. Applications	79
VII. Autres outils (3)	80
VII.1. Méthodes basiques de facilitation du management du risque.....	80
VII.2. Classement et filtrage du risque.....	80
VII.3. Outils statistiques	81

Partie IV : Application au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés.....	82
--	----

I. Contexte et objectif de ma mission	83
II. L'analyse de risque proposée	85
II.1. Etape 1 : description du produit et de son utilisation.....	85
II.2. Etape 2 : diagramme des opérations et énumération des risques.....	86

II.3. Etape 3 : identification des causes potentielles	87
II.4. Etape 4 : élaboration d'une grille de cotation.....	87
II.5. Etape 5 : détermination des points critiques de contrôle	88
II.6. Etape 6 : choix des mesures correctives.....	90
III. Mise en place d'une action corrective : la réconciliation des articles de conditionnement imprimés	92
III.1. Principe.....	92
III.2. Exigences réglementaires.....	94
III.3. Intérêts.....	95
III.3.a. Diminution du risque de contamination croisée.....	95
III.3.b. Traçabilité des articles de conditionnement	96
III.3.c. Augmentation de la rigueur.....	96
III.3.d. Révision des modèles de conditionnement	97
III.4. Limites	97
III.5. Conception du système dans une unité pilote	98
III.5.a. Etat des lieux	98
III.5.b. Choix de l'unité pilote.....	99
III.5.c. Définition des principes fondamentaux	100
III.5.d. Rassemblement des données nécessaires.....	102
III.6. Co-construction du système de réconciliation avec le personnel de conditionnement	104
III.7. Généralisation des essais aux autres secteurs de conditionnement pharmaceutique	106
III.7.a. Approche du personnel facilitée.....	106
III.7.b. Bilan des remaniements nécessaires	107
III.8. Mise en place officielle	108
III.8.a. Publication des documents.....	109
III.8.b. Enregistrement de la formation du personnel	109
IV. Revue de l'analyse du risque et bilan	111

Conclusion	113
------------------	-----

Annexes.....	115
--------------	-----

Bibliographie	132
---------------------	-----

Liste des figures

Figure 1 : Composition et axes de travail de l'ICH	22
Figure 2 : Processus d'harmonisation suivi par l'ICH	28
Figure 3 : Applications du management du risque Qualité tout au long du cycle de vie du produit	38
Figure 4 : Vue d'ensemble du processus de management du risque Qualité	39
Figure 5 : Méthodologie générale d'une analyse de risque	53
Figure 6 : Les douze étapes de conduite d'une analyse HACCP	56
Figure 7 : Arbre de détermination des Points Critiques de Contrôle dans le cadre d'une HACCP	60
Figure 8 : Processus général de l'AMDEC	64
Figure 9 : Exemple de grille de cotation de la gravité dans le cas d'une AMDEC produit .	67
Figure 10 : Exemple de grille de cotation de la fréquence	67
Figure 11 : Exemple de grille de cotation de la détectabilité	67
Figure 12 : Seuil de criticité tolérable	68
Figure 13 : Exemples de mots-clés utilisés dans le cas d'une analyse HAZOP	70
Figure 14 : Exemple d'arbre des défaillances pour l'évènement « porte fermée »	78
Figure 15 : Diagramme des opérations de production	86
Figure 16 : Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée des articles de conditionnement	87
Figure 17 : Grille de cotation du risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés	88
Figure 18 : Détermination des points critiques de contrôle du risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés	89
Figure 19 : Flux des articles de conditionnement imprimés au cours des opérations de conditionnement	93

Figure 20 : Signification du taux de réconciliation.....	96
Figure 21 : Réévaluation des causes du risque liées aux méthodes	111

Liste des abréviations

Add : Arbre des Défaillances

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets, et de leur Criticité

APR : Analyse Préliminaire des Risques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CBER : *Center for Biologics Evaluation and Research*

CCP : *Critical Control Point* (Points Critiques de Contrôle ou points critiques pour la maîtrise)

CDER : *Center for Drug Evaluation and Research*

CHMP : *Committee for Human Medicinal Products*

EFTA : *European Free Trade Association*

EFPIA : *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*

EMA : *European Medicine Agency*

FDA : *Food and Drug Administration*

HACCP : *Hazard Analysis and Critical Control Point* (Analyse des Dangers et des Points de Contrôle Critiques)

HAZOP : *HAZard OPerability*

ICH : *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

IFPMA : *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*

JPMA : *Japan Pharmaceutical Manufacturer Association*

PAT : *Process Analytical Technology*

PhRMA : *Pharmaceutical Research and Manufacturer of America*, anciennement connue sous le nom de PMA (*US Pharmaceutical Manufacturers Association*)

PMDA : *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*

PMSB : *Pharmaceutical and Medical Safety Bureau*

MHLW : *Ministry of Health, Labour and Welfare*

NIHS : *National Institute of Health Sciences*

OMS : *Organisation Mondiale de la Santé*

SC : *Steering Committee*

UP : *Unité de Production*

WHO : *World Health Organisation*

Merci ...

Au jury,

M. Alain Truchaud, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury, et que je souhaite remercier de l'opportunité qu'il m'offre d'échanger avec lui sur ce sujet et de me faire part son savoir,

Mme Hélène Gautier, qui m'accompagne tout au long de ce travail et que je tiens à remercier sincèrement pour ses conseils et le temps qu'elle m'a consacré, mais aussi pour m'avoir fait découvrir le monde de l'industrie dès les bancs de la faculté. Merci Mme Gautier pour votre implication dans la filière industrie de la faculté de pharmacie de Nantes,

M. Laurent Rigauddau, à l'initiative de cette aventure puisqu'il m'a accueillie durant six mois au sein de l'unité de production 2 du site de Saint Genis Laval du groupe FAMAR. Merci Laurent pour tes précieux conseils, ta disponibilité, ton oreille toujours attentive, et tout le temps passé à tergiverser pour savoir si l'on allait compter les palettes ou les cartons !

A ma famille,

ma maman, qui m'a laissée libre de choisir ma voie et m'a toujours encouragée. Merci petite maman chérie pour tout ce que tu as fait pour nous, pour les valeurs que tu nous as inculquées. Sache que je te suis extrêmement reconnaissante et que je mesure, maintenant que ta place pourrait être la mienne, le courage et la force dont tu as du faire preuve. La roue doit tourner aujourd'hui, tu as fait de nous des adultes responsables aux solides épaules, pense à toi maintenant !

mes frères, Benoit et François, avec qui je partage des moments de complicité intenses inoubliables. Merci d'être là dans les grands éclats de rire et les batailles de polochons endiablées. J'espère que ce lien fort nous unira longtemps et que nos coudes ne seront jamais très loin de se serrer comme ils ont su le faire...

Et à vous tous qui ont traversé ma vie universitaire ou traversent ma vie professionnelle,

Marion, Delphine et Sophie, vous avez fait infiniment plus que traverser ma vie universitaire, vous l'avez figée dans une amitié durable (au moins jusqu'au 35 ans de Sophie !) Merci pour ces moments d'histoire commune, ces anecdotes qui durent, arrosées de mes larmes de crocodiles à chaque retrouvailles ! Ne laissons rien de cette belle aventure s'échapper au fil du temps : vite, des sacs poubelles numérotés pour tout conserver !!!!

Pierre, Sophie, Fanny, Cécile, Vanessa, Julien ... et tous les membres de l'ANEP au coté desquels j'ai pris un immense plaisir à m'impliquer trois ans durant dans la vie étudiante de la faculté de pharmacie de Nantes. J'ai appris beaucoup à vos côtés, découvert une autre façon de poursuivre mes études : activement ... un tremplin certain pour une carrière industrielle !

Mathilde, Grégoire, Jérôme, Philippe, Attilio, auprès desquels j'ai l'opportunité de débiter ma carrière. Merci de vos conseils avisés, de votre partage d'expérience et de votre disponibilité permanente pour la petite dernière que je suis.

Et enfin, *last but not least*, Manuel, qui me donne chaque jour l'occasion d'apprendre toujours plus à ses côtés et de débiter ma carrière dans un environnement absolument exceptionnel. Merci de ta bienveillance, des enseignements que tu me fais tirer des situations que nous traversons, et de toute l'attention que tu portes à mon développement professionnel. Quel privilège de travailler tous les jours sous la houlette d'un manager dont le seul problème est d'être trop fort !!!

A toi mon Papa,

*Jamais très loin dans mes pensées,
tu as sans doute été le soutien le plus invisible
mais le plus infaillible de toutes ces années et de toutes celles à venir.*

Introduction

Tout au long de son histoire, pour sa survie et son développement, l'homme a du affronter les risques naturels ainsi que ceux résultants de ses activités. Toute action, toute initiative comporte une part de risque et d'incertitude.

Ainsi, à l'instar de toute activité industrielle, la production de médicaments comporte nécessairement des risques. Ceux-ci suscitent, tant de la part des patients que des acteurs de l'entreprise, mais aussi du corps réglementaire, des interrogations, des attentes, des exigences. Il est alors de la responsabilité de l'industriel d'apporter des réponses aux interrogations ainsi exprimées.

Dans cette optique, la démarche de management du risque permet de montrer que, dans le cadre des connaissances et des techniques du moment, les risques associés à l'usage du produit ont été correctement identifiés, et que les dispositions pour en assurer la maîtrise ont été définies et mises en oeuvre.

Aujourd'hui, les principes du management du risque sont utilisés dans de nombreux domaines tels que la finance, les assurances, la sécurité professionnelle, la santé publique ... Sans être en reste face à la maîtrise des risques inhérents à ses produits et ses procédés, l'industrie pharmaceutique n'est cependant pas la plus avancée dans la mise en place d'un vrai processus de management du risque.

Pourtant, tout au long du cycle de vie du médicament, la protection du patient reste pour tous la finalité primordiale. Le risque susceptible d'atteindre la qualité du produit est donc une des préoccupations principales des industriels, et plus largement des acteurs de la chaîne de santé publique.

Face à un tel enjeu, le management du risque, et en particulier du risque Qualité, doit se présenter comme un outil privilégié pour les industriels, et particulièrement pour le pharmacien responsable. En effet, pleinement intégré au management global de la Qualité, la démarche de management du risque Qualité constitue un système Qualité, facilitant la prise de décisions rationnelles en ce qui concerne la maîtrise des processus de production, contrôle et libération des médicaments.

En parallèle, les autorités réglementaires montrent un intérêt grandissant pour l'application du management du risque, tentant ainsi de motiver le secteur à mettre en place de nouvelles initiatives.

Afin de démocratiser la pratique, l'ICH a adopté en Novembre 2005 un guideline, l'« ICH Q9 : *Quality Risk Management* », pour l'application du management du risque Qualité au sein de l'industrie pharmaceutique. Sans chercher à faire des industriels des experts du management du risque, ce document présente les grands principes du processus et propose des outils pour la conduite d'une analyse de risque, ainsi que des exemples d'applications.

Cette thèse a alors pour objet de présenter concrètement dans quelle mesure l'ICH Q9 peut s'appliquer à la maîtrise d'un risque défini sur un site sous-traitance pharmaceutique.

Après avoir présenté dans un premier temps l'ICH, son organisation et sa mission, les grands principes du management du risque Qualité tels que définis dans l'ICH Q9 sont explicités.

Les outils de management du risque Qualité cités dans l'ICH Q9, inductifs (HACCP, AMDEC, HAZOP, APR) puis déductifs (Arbre des Défaillances), sont ensuite détaillés.

Enfin, inspiré des principes de management du risque Qualité tels que décrits dans l'ICH Q9 et des caractéristiques pratiques de chaque outil, nous verrons dans quelle mesure une telle démarche a pu être adaptée à la gestion du risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés au cours des opérations de conditionnement sur le site de Saint Genis Laval du groupe FAMAR.

Partie I

The International Conference for Harmonisation - ICH -

I. Introduction

Initiative commune de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis, la Conférence Internationale sur l'Harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain (*ICH - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) a pour but d'améliorer l'efficacité du processus de développement et d'enregistrement des médicaments, afin de réduire le délai de disponibilité pour les patients. (1)

Réunissant à la fois les autorités réglementaires d'enregistrement et des experts industriels, cette organisation internationale émet des recommandations tendant à harmoniser l'interprétation et l'application des directives techniques et des exigences en matière d'enregistrement, dans le but de limiter les expériences multipliées inutilement durant les phases de recherche et développement des nouveaux médicaments.

Les acteurs réglementaires et industriels apparaissent alors comme des partenaires dans les discussions des aspects techniques et scientifiques de l'enregistrement et des procédures d'essais nécessaires à l'évaluation et à la garantie de la sécurité, de la qualité et de l'efficacité des médicaments.

L'intérêt d'une telle harmonisation réside tout autant dans les économies faites en matière de ressources humaines, animales et matérielles, que dans la réduction des retards tout au long du processus de développement et de mise à disposition des nouveaux médicaments, sans compromettre les garanties de sécurité, qualité et efficacité.

L'ICH se focalise principalement sur les exigences techniques liées à l'enregistrement des médicaments nouveaux. La grande majorité de ceux-ci étant développés en Europe de l'Ouest, au Japon et aux Etats-Unis, il a été établi, au moment de la création de l'ICH en 1990, que le champ d'action de l'organisation serait restreint à l'enregistrement dans ces trois régions.

II. Historique

L'importance d'une évaluation indépendante des produits de santé avant leur autorisation de mise sur le marché s'est faite progressivement dans les différentes régions productrices.

Aux Etats-Unis, une erreur tragique dans la formulation d'un sirop pour enfant au cours des années 30 a été le déclic conduisant à la mise en place d'un système d'autorisation des produits de santé dépendant de la FDA. Au Japon, les réglementations gouvernementales imposant un enregistrement des produits pour la vente ont commencé dans les années 50. Dans de nombreux pays européens, la tragédie du thalidomide dans les années 60 a déclenché cette prise de conscience : les nouvelles générations de médicaments de synthèse, qui révolutionnaient à l'époque la médecine, avaient autant le pouvoir de nuire que de guérir.

Pour la plupart des pays, qu'ils aient déjà initié ou non des contrôles en matière d'enregistrement des produits, les années 60 et 70 ont vu un accroissement rapide des lois, réglementations et conduites à suivre en matière de communication et d'évaluation des données de sécurité, qualité et efficacité des nouveaux produits médicaux.

Au même moment, l'industrie s'ouvre sur l'international et se met en quête de nouveaux marchés, mais l'enregistrement des médicaments reste lui une responsabilité de chaque pays. L'industrie se voit donc dans l'obligation, pour commercialiser ses nouveaux produits à l'international, de multiplier les procédures de tests longues et coûteuses.

L'urgente nécessité de rationaliser et harmoniser les réglementations a alors été confirmée par l'escalade des coûts de recherche et développement, et le besoin de satisfaire les attentes des patients exigeant un délai minimum de mise au point de nouveaux médicaments sûrs, efficaces et disponibles.

L'harmonisation des exigences réglementaires a été abordée par la Communauté Européenne dès les années 80, puisqu'elle cherchait à développer un marché unique pour les produits pharmaceutiques. Au même moment, se tenaient des discussions entre l'Europe, le Japon et les Etats Unis sur les possibilités d'harmonisation. Ce fut en 1989 à Paris, au cours de la Conférence de l'OMS sur les Autorités Réglementaires des Médicaments, que des plans d'actions ont commencé à se matérialiser. Puis les autorités

entrèrent en contact avec l'IFPMA (*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*) pour envisager une initiative commune réglementaire / industrielle sur l'harmonisation internationale.

L'ICH est née en Avril 1990, au cours d'une réunion de l'EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) à Bruxelles.

III. Membres

III.1. Membres fondateurs

L'ICH est composée de six membres fondateurs ainsi que de trois observateurs et de l'IFPMA (*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*).

Les membres fondateurs représentent le corps réglementaire et l'industrie pharmaceutique des pays de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis. Ce sont pour la plupart des agences gouvernementales de santé :

- **la Commission Européenne** : représentant les 27 membres de l'Union Européenne, la Commission Européenne travaille à l'harmonisation de la législation et des exigences techniques, afin de construire un marché unique des produits pharmaceutiques favorisant le libre échange au sein de l'Union. L'EMA (*European Medicine Agency*), basée à Londres, a été créée par la Commission Européenne, et constitue un des supports techniques et scientifiques de l'ICH, par l'intermédiaire du *Committee for Medicinal Products for Human Use*.

- **la Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques** (*EFPIA - European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) : regroupant à Bruxelles 29 associations nationales de l'industrie pharmaceutique et 45 des firmes pharmaceutiques européennes, la grande partie des activités de cette fédération consiste à suivre les activités de la Commission Européenne et de l'EMA. Un large réseau d'experts et de coordinateurs nationaux a été élaboré grâce aux membres des associations, afin de garantir que les opinions de l'EFPIA exprimés au sein de l'ICH soient représentatifs de l'industrie pharmaceutique européenne.

- **le ministère japonais de la santé, du travail et du bien être** (*MHLW - Ministry of Health, Labour and Welfare*) : responsable de l'approbation des médicaments, dispositifs médicaux et cosmétiques, le ministère japonais constitue un support technique et

scientifique aux activités de l'ICH à travers ses experts académiques, mais aussi une agence gouvernementale (*PMDA - Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*) et un comité créé en 2004 pour assurer un examen scientifique des demandes d'approbation de médicaments (*NIHS - National Institute of Health Sciences*).

- **l'Association des Fabricants Pharmaceutiques Japonais** (*JPMA - Japan Pharmaceutical Manufacturer Association*) : représentant 75 membres (parmi lesquels 20 filiales de groupes étrangers) et 14 comités, dont les plus influents du pays, cette association regroupe des experts industriels en comités spécialisés amenés à travailler avec l'ICH, ou à intégrer des *Expert Working Groups* en charge du développement des guidelines. Un des objectifs de la JPMA est de développer une industrie pharmaceutique japonaise compétitive consciente des questions et enjeux internationaux. Elle encourage alors ses entreprises membres à adopter les standards internationaux.

- **l'Administration Américaine des Aliments et des Médicaments** (*FDA - US Food and Drug Administration*) : responsable de l'approbation à la fois des médicaments, des produits biologiques, des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des produits radiologiques utilisés aux Etats-Unis, la FDA réunit des compétences administratives, scientifiques et réglementaires, organisées en pôle selon les produits. L'ICH est en contact avec deux d'entre eux, les centres de recherche d'évaluation des médicaments (*CDER - Center for Drug Evaluation and Research*) et des produits biologiques (*CBER - Center for Biologics Evaluation and Research*).

- **l'association de la Recherche et des Fabricants Pharmaceutiques d'Amérique** (*PhRMA - Pharmaceutical Research and Manufacturer of America*, anciennement connue sous le nom de *PMA - US Pharmaceutical Manufacturers Association*) : réunissant 67 membres impliqués dans la découverte, le développement, la production ou la prescription de médicaments, ainsi que 24 filiales de recherche, la PhRMA apporte sa contribution aux sujets traités par l'ICH grâce à son pôle *Scientific and Regulatory Section*, et aux comités d'experts des entreprises membres.

La figure 1 représente les différents intervenants au sein des groupes de travail de l'ICH et les domaines concernés par l'harmonisation.

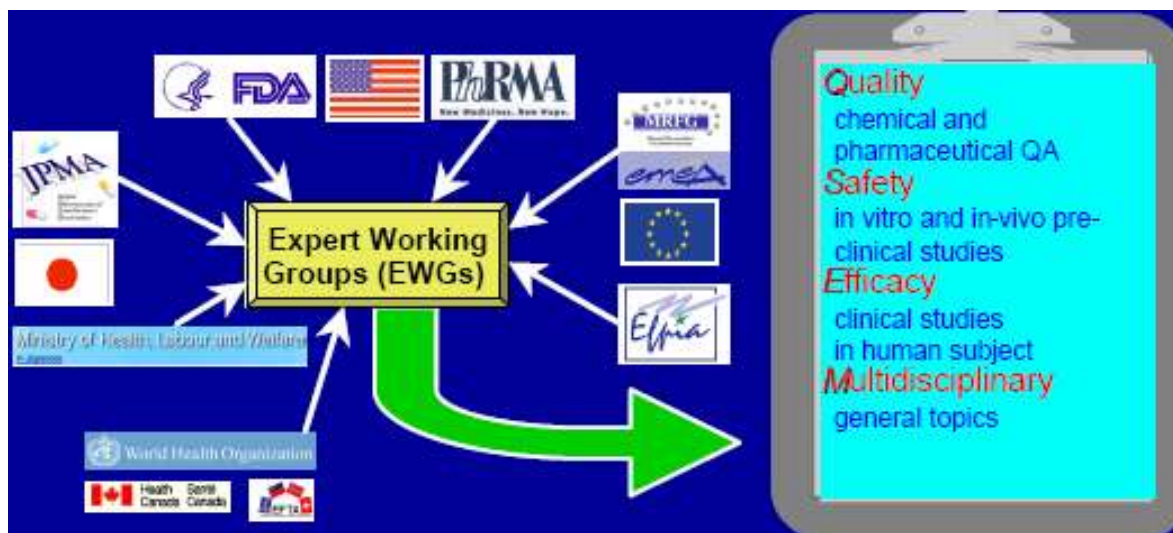


Figure 1 : Composition et axes de travail de l'ICH (2)

III.2. Observateurs et IFPMA

Au-delà de la présence de ces six membres fondateurs, l'ICH compte aussi, depuis sa création en 1990, des observateurs, non votants, en charge d'entretenir un lien entre l'organisation et les pays et régions non membres. Ce sont actuellement :

- l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS ou *WHO - World Health Organisation*)
- l'Association Européenne de Libre Echange (*EFTA - European Free Trade Association*), représentée à l'ICH par *Swissmedic Switzerland*
- le département fédéral de la santé canadien, *Health Canada*.

Enfin, la Fédération Internationale des Associations et Fabricants Pharmaceutiques (*IFPMA - International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*) est également en étroite relation avec l'ICH, dont elle abrite le secrétariat, depuis ses débuts, afin d'assurer un contact avec les industries en dehors des régions membres. Cette organisation, non gouvernementale et à but non lucratif, regroupe à la fois des entreprises et associations pharmaceutiques et biotechnologiques de pays développés et non développés.

IV. Organisation

L'ICH est administrée par le *ICH Steering Committee*, soutenu par les *ICH Coordinators* et l'*ICH Secretariat*.

IV.1. ICH Steering Committee

L'*ICH Steering Committee*, créé en Avril 1990, au moment du lancement de l'ICH, travaille selon les *Terms of Reference* de l'ICH (développés dans le paragraphe V), à la détermination des politiques et procédures de l'ICH, à la sélection des sujets à traiter et au suivi de l'avancement des initiatives d'harmonisation.

Depuis l'origine, chacun des six membres fondateurs détient deux sièges au *Steering Committee* qui se réunit au moins deux fois par an. L'IFPMA participe elle en tant que membre non votant, tandis que les observateurs nomment eux des participants non votants pour assister aux réunions.

IV.2. ICH Coordinators

Indispensable au bon fonctionnement de l'organisation, la désignation d'un *ICH Coordinator* par chacun des six membres fondateurs permet d'établir un contact privilégié avec l'*ICH Secretariat* et d'assurer que les documents soient acheminés jusqu'aux personnes concernées dans la région dont le coordinateur est responsable.

Chaque partie a par ailleurs établi un réseau de contacts et d'experts au sein de sa propre organisation ou région, afin de garantir que les politiques et opinions de ses membres soient représentées au sein des discussions.

IV.3. ICH Secretariat

L'ICH *Secrétariat*, opérant depuis les bureaux de l'IFPMA (*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*) à Genève, est principalement en charge de la préparation et de la documentation des réunions du *Steering Committee*, ainsi que de la coordination des réunions des groupes de travail et de discussion.

Au moment des conférences de l'ICH, le secrétariat est également responsable de la documentation technique et de la collaboration entre les différents intervenants. Les aspects organisationnels des conférences sont eux pris en charge par les instances industrielles et réglementaires du pays où la conférence a lieu.

IV.4. Conférences et Ateliers

Lorsque l'ICH a été créée, un des objectifs était d'organiser une conférence internationale sur l'harmonisation, d'où le nom donné à l'organisation. Six conférences ont été organisées jusque là.

Le nom de l'ICH est aujourd'hui sans doute plus associé au processus même d'harmonisation, plutôt qu'aux conférences, bien qu'elles soient extrêmement importantes, puisqu'elles permettent de garantir que le processus d'harmonisation est mené dans une totale transparence et qu'un forum libre au sein duquel présenter et discuter les recommandations de l'ICH est organisé.

Des ateliers régionaux sur la mise en œuvre et l'utilisation des guidelines de l'ICH sont par ailleurs occasionnellement organisés par les membres de l'ICH, au même moment qu'une réunion du *Steering Committee* dans la région, bénéficiant ainsi de la présence des membres de *Steering Committee* et des experts de l'ICH. Ces ateliers sont alors de véritables opportunités d'interaction avec tous les utilisateurs des guidelines.

V. ICH Terms of Reference

L'ICH *Steering Committee* s'engage à choisir les sujets sur lesquels travailler et suivre le processus d'harmonisation en suivant des règles (*Terms of Reference*) énoncées par l'ICH et révisées en 1997.

Tout au long de l'avancement du processus d'harmonisation, les membres de l'organisation se doivent donc de garder à l'esprit ces quelques principes caractérisant leur mission :

- Maintenir un forum permettant un dialogue constructif entre les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique sur les différences réelles et perçues concernant les exigences techniques nécessaires à l'enregistrement des produits dans l'Union Européenne, au Japon et aux Etats-Unis, dans le but de garantir une introduction plus opportune des nouveaux produits et leur disponibilité pour les patients.

- Contribuer à la protection de la santé publique, d'un point de vue international.

- Suivre et mettre à jour les exigences techniques harmonisées menant à une meilleure reconnaissance mutuelle des données de recherche et développement.

- Eviter de futures exigences divergentes, grâce à l'harmonisation de sujets sélectionnés selon les besoins des avancées thérapeutiques et le développement des nouvelles technologies pour la production de médicaments.

- Faciliter l'adoption de nouvelles approches de recherche et développement, qui actualisent ou remplacent les pratiques actuelles, et permettent une économie plus grande en terme de ressources humaines, animales, et matérielles, sans compromettre la sécurité, la qualité et l'efficacité du produit.

- Faciliter la dissémination et la communication de l'information et des guidelines harmonisés et de leur usage, afin d'encourager à la mise en place et à l'intégration des standards communs.

VI. Missions

Les sujets abordés par l'ICH sont divisés en quatre catégories majeures, et des *ICH Topic Codes* sont affectés dans chaque catégorie :

- Q : sujets « Qualité » se référant à l'Assurance Qualité chimique et pharmaceutique.

Q1 = Etudes de stabilité

Q2 = Validation analytique

Q3 = Etudes d'impuretés

Q4 = Pharmacopées

Q5 = Qualité des produits biotechnologiques

Q6 = Spécifications

Q7 = Bonnes Pratiques de Fabrication

Q8 = Développement pharmaceutique

Q9 = Gestion du risque Qualité (sujet développé par la suite)

Q10 = Système Qualité pharmaceutique

- S : sujets « Sécurité » relatifs aux études pré-cliniques *in vitro* et *in vivo*.

Exemples : S1 = Tests de carcinogénicité

S2 = Tests de génotoxicité

- E : sujets « Efficacité » traitant des études cliniques chez le sujet humain.

Exemples : E4 = Etudes de réponse dose/effet

E6 = Bonne Pratiques Cliniques

- M : sujets « Multidisciplinaires » ne correspondant pas à une unique catégorie citée ci-dessus.

Exemples : M1 = Terminologie médicale

M2 = Standards électroniques pour la transmission des informations réglementaires

M3 = The Common Technical Document

VII. Processus pour l'harmonisation

Les étapes indiquées dans la figure 2 décrivent le processus initial d'harmonisation de l'ICH.

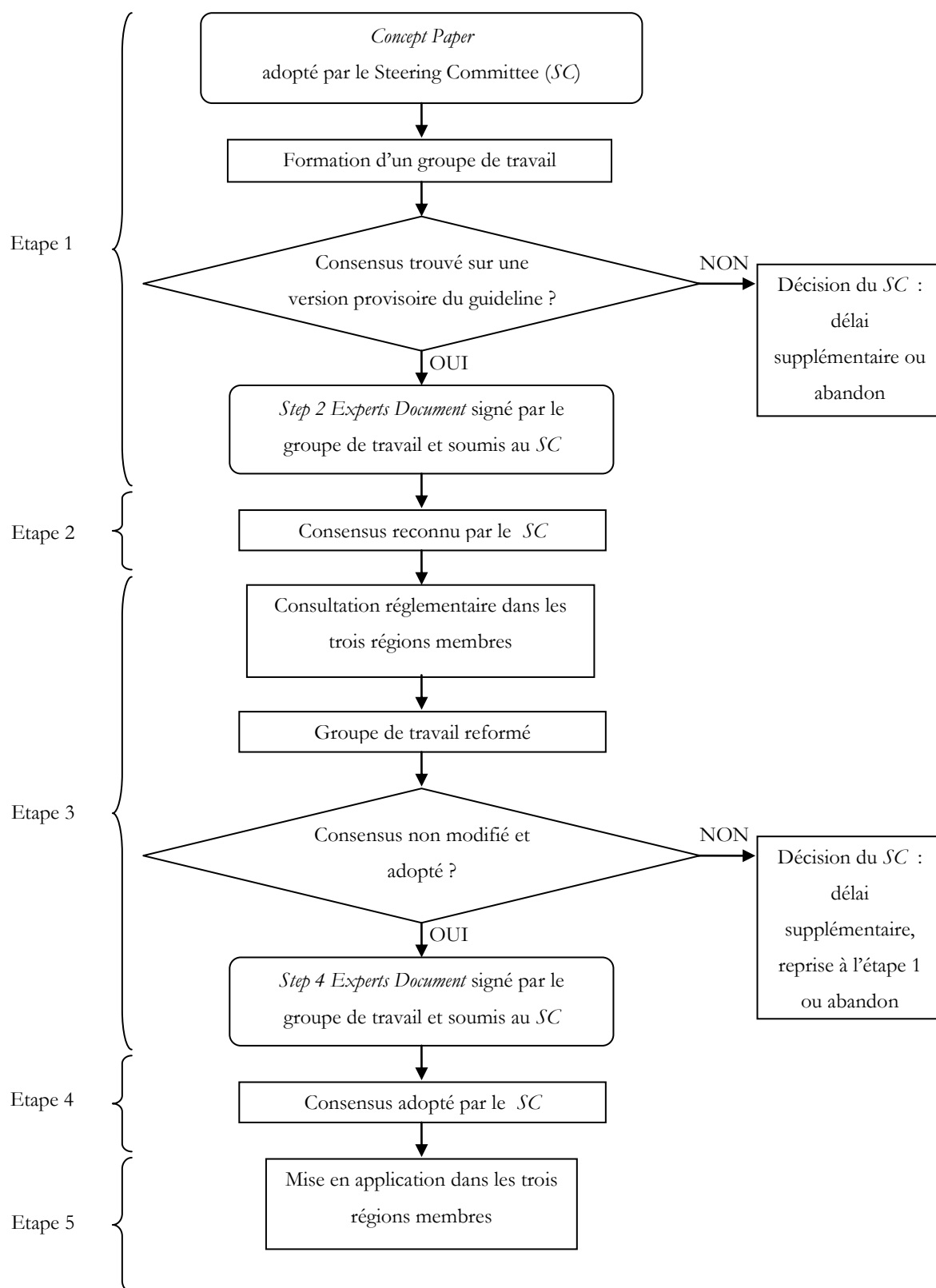


Figure 2 : Processus d'harmonisation suivi par l'ICH

VII.1. Etape 1 : Adoption du consensus

Le processus d'élaboration du consensus est lancé une fois que le *Steering Committee* adopte un *Concept Paper*. Ce dernier décrit le problème tel qu'il est perçu et les points à résoudre. Il est le déclenchement de toutes les activités de l'ICH et peut être soumis au *Steering Committee* par un membre de l'ICH ou un observateur.

Conformément à la demande faite dans le *Concept Paper*, un groupe de travail, constitué d'experts représentant les six membres, est créé. En consultation avec celui-ci, le rapporteur prépare une première version du guideline. Cette version provisoire puis les successives sont mises en circulation pour commentaires au sein du groupe de travail.

Si un consensus est trouvé entre les membres du groupe de travail dans le temps imparti, le *Step 2 Experts Document*, signé par le groupe de travail, est soumis au *Steering Committee* pour adoption à l'étape 2 du processus d'harmonisation.

Dans le cas où aucun consensus n'a été trouvé à temps, un rapport est fait au *Steering Committee*, indiquant jusqu'à quel point un accord a été trouvé et soulignant les points de désaccord entre les parties. Les experts des parties représentées dans le groupe de travail ont alors la possibilité d'expliquer leur position au *Steering Committee* qui décide ensuite :

- d'accorder une extension du planning, si le groupe de travail lui assure qu'un consensus peut être trouvé en peu de temps,
- de suspendre ou d'abandonner le projet d'harmonisation.

VII.2. Etape 2 : Confirmation du consensus des six membres

L'étape 2 est franchie lorsque le *Steering Committee* reconnaît, sur la base du rapport du groupe de travail, qu'il y a eu un consensus scientifique suffisant sur les problèmes techniques, décrit dans la première version du guideline. Il décide alors de procéder à l'étape suivante : la consultation réglementaire.

VII.3. Etape 3 : Consultation réglementaire

VII.3.a. Consultation réglementaire régionale

A cette étape, le guideline décrivant le consensus scientifique quitte le cadre de l'ICH et devient le sujet d'une large consultation réglementaire dans les trois régions.

Les instances réglementaires échangent sur les commentaires qu'elles ont reçu, dans le but de publier un guideline unique et harmonisé.

Cette étape est aussi l'occasion pour les associations industrielles et les autorités réglementaires des régions non membres de commenter les documents provisoires, distribués via l'OMS et l'IFPMA.

VII.3.b. Discussion des commentaires issus des consultations régionales

Après avoir collecté les résultats des consultations réglementaires, le groupe de travail est reformé, rassemblant les parties réglementaires, industrielles et des observateurs.

Si les experts réglementaires et industriels du groupe de travail reconnaissent que le consensus atteint à l'étape 2 n'est pas substantiellement altéré à l'issue des consultations, le *Step 4 Experts Document* est signé par les experts réglementaires, puis soumis au *Steering Committee* pour obtenir l'adoption à l'étape 4 du processus de l'ICH.

Dans le cas où un consensus n'a pas été trouvé dans le temps imparti, un rapport est fait au *Steering Committee*, indiquant l'état d'avancement et soulignant les points sur lesquels subsistent des divergences. Les experts de chaque partie ont alors l'opportunité d'expliquer leur position au *Steering Committee*, qui peut décider :

- d'allouer un délai supplémentaire, si le groupe de travail lui assure qu'un consensus peut être trouvé dans un délai court,
- d'abandonner le document provisoire et de reprendre les discussions à l'étape 1,
- de suspendre ou d'abandonner le projet d'harmonisation.

VII.4. Etape 4 : Adoption d'un guideline harmonisé

L'étape 4 est atteinte lorsque le *Steering Committee* reconnaît, sur la base du rapport du rapporteur réglementaire du groupe de travail, qu'il y a un consensus scientifique suffisant sur les problèmes techniques décrits dans le *Concept Paper*, et signe le *Step 4 Final Document*.

Cette décision est prise sur la base des signatures des experts réglementaires affirmant que le guideline est recommandé pour adoption par les instances réglementaires des trois régions membres.

Dans le cas où l'une des parties représentant l'industrie soulève des objections à l'adoption du guideline, sur le motif que le guideline est substantiellement différent du consensus initial, ou introduit de nouvelles questions, les instances réglementaires peuvent accepter qu'un document révisé soit soumis pour consultation ultérieure. Dans ce cas, les discussions du groupe de travail peuvent être reprises.

VII.5. Etape 5 : Mise en application

Une fois l'étape 4 franchie, le guideline harmonisé passe immédiatement à l'étape finale du processus : la mise en application réglementaire. Cette étape est menée selon les mêmes procédures nationales et régionales que celles appliquées aux autres exigences et guidelines dans l'Union Européenne, le Japon et les Etats-Unis.

Au sein de l'Union Européenne, les guidelines de l'ICH sont soumis au *Committee for Human Medicinal Products (CHMP)* de l'*EMEA*.

A l'étape 2 (confirmation du consensus), le *CHMP* publie et distribue les guidelines pour commentaires. Le *CHMP*, en consultation avec la Commission Européenne, décide alors de la durée de la consultation des parties intéressées (jusqu'à six mois).

A l'étape 4 (adoption du guideline harmonisé), les guidelines sont approuvés par le *CHMP* et un calendrier pour leur mise en application est établi (habituellement six mois). Les guidelines sont par la suite publiés par la Commission Européenne dans *the Rules Governing Medicinal Products in the European Union*.

Au Japon, quand les étapes 2 ou 4 sont atteintes, les textes de l'ICH sont traduits en japonais. Ensuite, la notification du *Pharmaceutical and Medical Safety Bureau (PMSB)*, du Ministère de la Santé, du Travail et du Bien Etre, pour la promulgation ou la consultation

des guidelines est délivrée, avec une date limite de commentaires dans le cas de consultations de projets, ou une date de mise en place pour les guidelines finalisés.

Aux Etat Unis, quand les étapes 2 ou 4 sont atteintes, la *FDA* publie une note avec le texte complet de la directive dans le *Federal Register*. Les notes pour les guidelines à l'étape 2 incluent une date limite pour la réception de commentaires écrits, tandis que les guidelines à l'étape 4 sont disponibles pour usage le jour de leur publication.

Partie II

Le management du risque Qualité défini selon l'ICH Q9

I. Introduction

Adopté par le *Steering Committee* le 9 Novembre 2005, le guideline « ICH Q9 : *Quality Risk Management* » (management ou gestion du risque Qualité) est désormais en phase d'application, sans obligation réglementaire, dans les trois régions membres de l'ICH. (3)

Ce document a pour objectif de formaliser une approche systématique du management du risque Qualité. Il sert de base ou de document ressource, indépendamment des autres documents Qualité de l'ICH, et complète les pratiques Qualité, exigences, normes, et guidelines existants dans l'industrie pharmaceutique et son environnement réglementaire.

Ce guideline, dont nous reprendrons ici les grandes lignes, présente les principes et quelques uns des outils du management du risque Qualité, favorisant des décisions plus efficaces et plus cohérentes, à la fois par le corps réglementaire et l'industrie, au regard de la qualité des matières et des médicaments tout au long du cycle de vie du produit.

Restant généralistes, les recommandations stipulées dans le document recouvrent des domaines variés, incluant le développement, la fabrication, la distribution, l'inspection et la revue des processus tout au long du cycle de vie des matières (dont les matières premières, les solvants, les excipients, les articles de conditionnement), des médicaments, des produits biologiques ou biotechnologiques.

D'un point de vue industriel, la mise en place d'une démarche de management du risque Qualité peut s'avérer nettement bénéfique si elle est correctement menée. La gestion du risque Qualité permet de garantir la qualité du médicament au patient en fournissant un moyen proactif d'identifier et de contrôler les potentiels défauts de qualité durant le développement et la fabrication. Par ailleurs, l'utilisation du management du risque Qualité peut faciliter la prise de décision en offrant des informations sur le potentiel impact du défaut de qualité constaté, et ainsi favoriser des décisions plus éclairées. Néanmoins, l'utilisation du management du risque Qualité ne doit pas parer aux obligations de l'industrie de se conformer aux exigences réglementaires.

D'un autre côté, le guideline s'adresse également aux autorités réglementaires pour l'évaluation des dossiers d'autorisation de mise sur le marché, les inspections BPF, et le traitement des défauts de qualité. La mise en place d'une démarche de management du

risque Qualité fournit par exemple au corps réglementaire l'assurance meilleure de la capacité d'une entreprise à traiter les risques potentiels.

Les avantages de l'implantation d'une telle démarche ne sont plus à démontrer. Le travail consiste aujourd'hui à déterminer le moyen le plus approprié pour implanter en pratique l'ICH Q9 dans les systèmes réglementaires et industriels.

II. Notions de risque et de qualité

Il est communément admis que le risque est défini comme la combinaison de la probabilité d'un dommage et de sa gravité (4). Autrement dit, le risque est la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un événement redouté (incident ou accident) et la gravité de ses conséquences sur une cible donnée.

Dans une approche de management du risque il est donc intéressant d'avoir une idée sur deux paramètres :

- la gravité des conséquences ou dommages potentiels,
- la probabilité de contact avec le phénomène dangereux ou d'être soumis à l'événement dangereux.

Notons que la notion de risque n'est pas à assimiler à celle de danger. Un danger est une situation, condition ou pratique qui comporte en elle-même un potentiel à causer des dommages aux personnes, aux biens ou à l'environnement. Par exemple, une falaise et un flacon d'acide sulfurique sont des dangers (5). Il s'agit des caractéristiques propres ou propriétés intrinsèques d'un outil, d'un matériel, d'un matériau, d'une substance ou d'une situation matérielle, créant des risques à la santé, la sécurité ou l'intégrité physique d'un individu ou à la sûreté d'une installation.

En ce qui concerne l'application de l'ICH Q9 « Quality Risk Management », nous nous intéresserons plus particulièrement au risque lorsqu'il touche la qualité d'un produit pharmaceutique. Dans ce contexte, la qualité se définit comme l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'une entité (produit ou service) qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. (6) Dans le cas des produits pharmaceutiques, bien que les intervenants soient multiples, des patients au personnel médical, en passant par le gouvernement et l'industrie, la qualité doit être synonyme avant tout de protection du patient. Le patient doit être constamment considéré comme la victime potentielle du risque Qualité.

Avec la prise de conscience de cet impact potentiellement dangereux des produits pharmaceutiques pour le patient, c'est un système global de gestion de la qualité qui s'est installé dans les industries. On parle alors de Management de la Qualité, définissant l'ensemble des actions préalables et systématiques, nécessaires pour s'assurer que la qualité est planifiée, obtenue et maintenue (7).

Le Management de la Qualité se traduit par :

- des guides, référentiels pour mettre en place, maintenir et faire progresser la Qualité,
- des procédures et instructions pertinentes et appliquées, impliquant une maîtrise du système documentaire,
- une traçabilité de tout ce qui a été fait,
- des audits pour suivre et optimiser la Qualité de façon méthodique et régulière.

Approche systématique d'amélioration continue par l'identification, l'évaluation et le contrôle des risques Qualité, le management du risque Qualité s'intègre donc pleinement dans un contexte global de Management de la Qualité.

III. Définition et processus du “Quality Risk Management”

Le management du risque Qualité est un processus d'identification, d'évaluation, de contrôle, de communication et de revue des risques atteignant la qualité des médicaments tout au long de leur cycle de vie (figure 3). Il est régi par deux principes essentiels :

- l'évaluation du risque Qualité doit être basée sur des connaissances scientifiques et doit avoir pour finalité la protection du patient,
- le niveau d'effort, de formalisation et de documentation du processus de management du risque Qualité doit être proportionnel au niveau de risque.

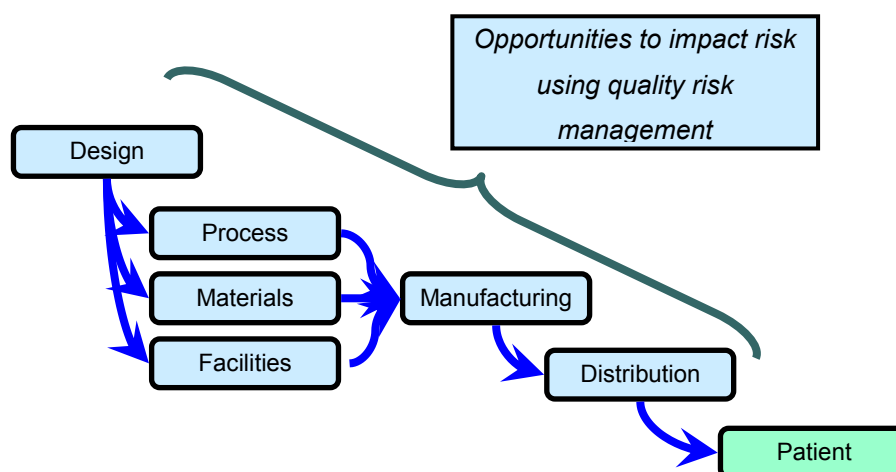


Figure 3 : Applications du management du risque Qualité tout au long du cycle de vie du produit (8)

III.1. Présentation du processus général

Le schéma suivant (figure 4) présente le modèle de management du risque Qualité défini dans l'ICH Q9. D'autres modèles peuvent être utilisés et il n'est pas toujours approprié ni nécessaire d'utiliser un processus officiel de management du risque (outils ou procédures reconnus). L'usage d'un processus informel de management du risque (outils et procédures internes, empiriques) est tout autant acceptable.

De plus, selon la nature du risque, l'accent mis sur chaque composante de la structure peut différer, mais un processus robuste doit prendre en considération tous les éléments, à des niveaux de détails proportionnels au risque spécifique.

Les noeuds de décision ne sont pas indiqués dans le schéma ci-dessous, puisque les décisions peuvent être prises à tout point du processus. Il peut être décidé de retourner à l'étape précédente et chercher des informations supplémentaires, d'ajuster les modèles de risque, ou de terminer le processus de management du risque, si les informations vont dans ce sens.

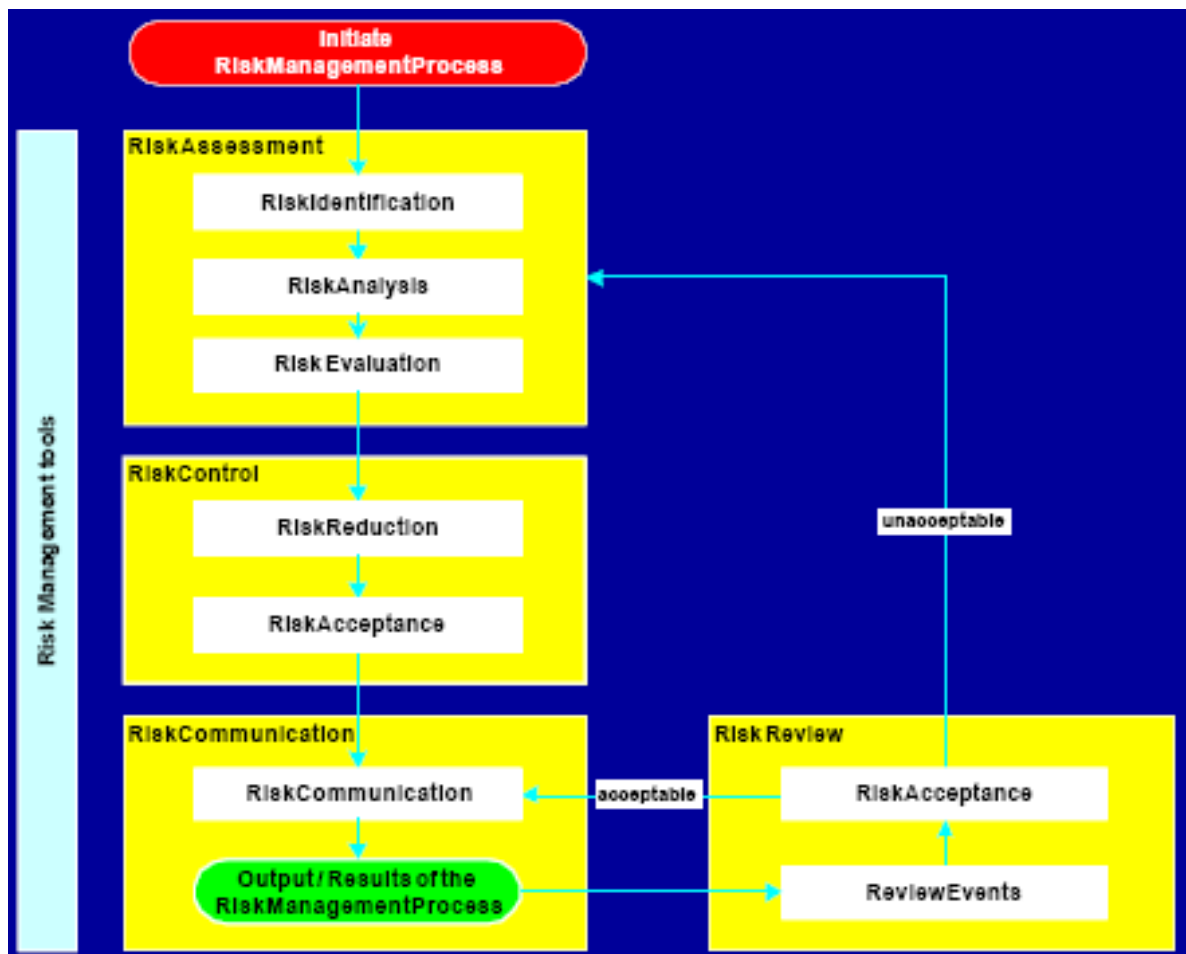


Figure 4 : Vue d'ensemble du processus de management du risque Qualité (2)

Remarque : « unacceptable » ne se réfère pas seulement à des exigences légales ou réglementaires, mais aussi au besoin de réviser le processus d'analyse du risque.

III.2. Responsabilités

Les activités de management du risque Qualité sont habituellement prises en charge par des équipes pluridisciplinaires incluant des experts des domaines appropriés (qualité, business développement, ingénierie, affaires réglementaires, production, ventes et marketing, service juridique, études statistiques, études cliniques, ...) en plus d'individus maîtrisant la démarche de management du risque.

III.3. Initiation d'un processus de management du risque Qualité

Le management du risque Qualité doit s'appuyer sur un processus conçu pour coordonner, faciliter et améliorer la prise de décisions factuelles concernant le risque. Initier et planifier un processus de management du risque Qualité peut alors nécessiter de franchir les étapes suivantes :

- définir le problème et/ou le risque,
- collecter des informations et/ou des données sur le potentiel dommage,
- identifier un leader et les ressources nécessaires,
- préciser une chronologie, des jalons, et un niveau approprié de prise de décisions.

III.4. Etude de risque

L'étude du risque consiste à identifier les dangers puis à les analyser et à évaluer les risques associés à l'exposition à ces dangers.

III.4.a. Identification du risque

L'étude du risque Qualité commence avec l'identification du risque. Cela consiste à utiliser des informations pour identifier les dangers se référant à la question du risque ou à la description du problème. L'information peut se présenter sous forme de données historiques, d'analyses théoriques, d'opinions éclairées, et de préoccupations des parties prenantes.

Il est important que le risque en question soit bien défini puisqu'il sera ensuite plus facile d'identifier un outil d'analyse du risque approprié et les informations nécessaires pour aborder la question du risque.

L'identification du risque répond à la question "Qu'est ce qui peut aller mal ?", en y incluant les possibles conséquences, et fournit la base aux étapes suivantes dans le processus de management du risque.

Les risques dont les conséquences seraient intolérables pour l'entreprise doivent être identifiés et traités en priorité. Il serait illusoire et absurde de prétendre identifier et traiter tous les risques. Gérer ses risques, c'est donc se poser avec méthode les questions suivantes : (9)

- quels sont les objectifs fondamentaux, c'est-à-dire ceux dont l'atteinte garantit la pérennité, voire le développement de l'entreprise ?
- quelles sont les ressources qui permettent aujourd'hui d'atteindre ces objectifs ?
- quelles seraient les conséquences de l'indisponibilité de chacune de ces ressources ?
- quelles sont les sources de risques pouvant affecter mes ressources ?

III.4.b. Analyse du risque

Une fois le risque identifié, l'analyse du risque a pour but d'estimer le risque, en lien avec les dangers identifiés. Il s'agit d'un processus quantitatif ou qualitatif de lien entre la probabilité de l'occurrence et la sévérité des dangers. Dans quelques outils de management du risque, la détectabilité du danger est aussi prise en compte dans l'estimation du risque.

Les outils d'analyse du risque mentionnés dans l'ICH Q9 sont développés en partie III.

III.4.c. Evaluation du risque

Enfin, l'évaluation du risque compare le risque identifié et analysé aux critères de risque donnés. C'est le facteur déterminant de toute prise de décision. Elle est bien souvent intuitive dans nos actions de tous les jours, mais gagne à être formalisée dans le cadre d'un projet financier ou industriel.

Le résultat de l'évaluation du risque peut être soit une estimation quantitative du risque, soit une description qualitative d'une gamme de risques. Dans ce cas, le risque est exprimé par des critères qualitatifs tels que « haut », « moyen », « faible », qui doivent être définis de la façon la plus précise possible.

Quand le risque est exprimé quantitativement, une probabilité numérique est utilisée. Elle correspond à la probabilité d'une conséquence spécifique, étant données des circonstances favorables à la génération du risque. Ainsi, l'estimation quantitative du risque est utile pour une conséquence précise à la fois. Au contraire, certains des outils de gestion du risque utilisent une mesure relative. Un « score de risque » peut aussi être utilisé pour approfondir les critères définis pour le classement du risque.

III.5. Contrôle du risque

Le risque est considéré sous contrôle lorsqu'il est réduit à un niveau acceptable. L'étape de contrôle du risque peut donc aboutir à la décision d'éliminer, de réduire ou simplement d'accepter le risque. En effet, pour certains types de dangers, même le meilleur système de management du risque Qualité ne peut pas éliminer totalement le risque. Dans ces circonstances, une stratégie de gestion des risques appropriée est mise en place, et le risque Qualité est réduit à un niveau acceptable, dépendant de nombreux paramètres et devant donc être défini au cas par cas selon les circonstances. On choisit en pratique d'accepter un risque résiduel lorsque de plus amples efforts pour le réduire deviennent disproportionnés avec l'enjeu de protection du patient. (10)

A l'étape de contrôle du risque, l'attention se concentre sur les questions suivantes :

- le risque est-il à un niveau acceptable ?
- que peut-il être fait pour réduire ou éliminer le risque ?
- quel est l'équilibre adéquat entre les bénéfices, les risques et les ressources ?
- y a-t-il des nouveaux risques introduits suite au contrôle des risques identifiés ?

La suppression ou la réduction des risques peut nécessiter des actions pour atténuer la sévérité et/ou la probabilité des dangers. Des moyens améliorant la détectabilité des dangers et des risques peuvent aussi être utilisés dans la stratégie de contrôle du risque.

Néanmoins, la mise en place des mesures de réduction ou d'élimination du risque peut introduire de nouveaux risques dans le système, ou augmenter l'importance d'autres risques existants. Il peut donc être opportun de revoir l'étude de risque, après la mise en place d'un processus de réduction du risque, pour identifier et évaluer les changements induits.

III.6. Communication sur le risque

La communication sur le risque est indispensable pour partager les informations à propos du risque, de la gestion du risque et de ses résultats, que ce soit à l'intérieur même du site, de l'entreprise, ou envers les autorités réglementaires ou le patient.

Les informations communiquées peuvent être relatives à l'existence, la probabilité, la sévérité, la détectabilité, le contrôle, l'acceptabilité, ou d'autres aspects du risque Qualité.

III.7. Revue du risque

Composante proactive d'un système de management de la Qualité, les résultats du processus de gestion des risques doivent être revus périodiquement pour prendre en compte les nouvelles connaissances et expériences, voire remettre en question des décisions antérieures d'acceptation du risque. La fréquence de revue doit être définie selon le niveau de risque.

De plus, une fois que le processus de management du risque Qualité est initié, il doit continuer à être utilisé pour les événements qui peuvent impacter la décision initiale de gestion du risque Qualité, que ces événements soient planifiés (résultats de revue de produit, inspections, audits, maîtrise de changements) ou non (cause racine issue d'une investigation d'anomalie, rappel).

IV. Intégration du “Quality Risk Management” dans les opérations industrielles et réglementaires

Intégrée aux systèmes Qualité, la gestion du risque est un processus facilitant les décisions factuelles, éclairées et pratiques. Néanmoins, la mise en oeuvre appropriée du management du risque Qualité ne supprime pas l'obligation des industries de se conformer aux exigences réglementaires. Il peut cependant fournir aux instances réglementaires une plus grande assurance de la capacité de l'entreprise à traiter les risques potentiels, et peut alors influencer l'étendue et le niveau de supervision des agences nationales. Le pharmacien responsable et l'inspecteur poursuivent en effet le même but : l'un a pour but de mettre en place les organisations et les systèmes nécessaires pour garantir la maîtrise des processus, tandis que l'autre va chercher les preuves documentées de cette maîtrise. (11)

Le guideline ICH Q9 fournit des exemples d'application potentielle des principes du management du risque Qualité par les industriels et le corps réglementaire. La sélection d'un outil particulier de gestion des risques est pleinement dépendante des faits et circonstances. Ces exemples sont donc donnés à titre d'illustrations et suggèrent simplement des usages potentiels de la gestion des risques.

IV.1. Management Qualité

Système Qualité à part entière, le management du risque Qualité s'intègre de toute évidence dans un système global de management de la Qualité et trouve alors des applications dans les activités courantes d'un département Qualité sur un site pharmaceutique :

Documentation :

- Déterminer la nécessité et/ou développer le contenu des procédures, guidelines, ...
- Identifier la formation, l'expérience, les qualifications et les habilitations autorisant le personnel à effectuer les opérations de façon sûre et sans impact négatif sur le produit.

Défauts Qualité :

- Identifier, évaluer et communiquer l'impact qualité potentiel d'un défaut qualité, d'une réclamation, d'une anomalie, d'une investigation, d'un résultat hors spécifications, ...
- Faciliter la communication du risque et déterminer les actions appropriées pour aborder les défauts significatifs sur les produits, conjointement avec les autorités réglementaires (exemple : rappel de lot, ...)

Audit et Inspection :

- Définir la fréquence et la portée des audits, à la fois internes et externes, en prenant en compte des facteurs tels que les exigences légales, le niveau de conformité et l'historique de l'entreprise ou de l'installation, la robustesse des activités de management du risque Qualité de l'entreprise, la complexité du site, des procédés de fabrication, des produits et leur propriétés thérapeutiques, ...

Revue périodique :

- Sélectionner, évaluer et interpréter les tendances des données dans la revue qualité d'un produit.

Maîtrise des changements :

- Évaluer l'impact des changements sur la qualité et la disponibilité du produit fini

- Déterminer les actions appropriées avant la mise en oeuvre d'un changement

IV.2. Activités réglementaires

Développé à la fois par les industriels et le corps réglementaire, le management du risque Qualité s'avère tout autant adapté aux activités des agences nationales qui disposent alors d'un outil systématique pour appréhender les informations communiquées par les industries, et ainsi :

- Evaluer l'importance de défauts qualité, de rappels potentiels, et de remarques au cours des inspections,
- Déterminer le bien fondé et le type de suivi postérieur aux inspections réglementaires,
- Evaluer l'information soumise par l'industrie,
- Evaluer l'impact des demandes de changements,
- Identifier les risques devant être communiqués aux inspecteurs pour faciliter la compréhension des moyens de contrôle des risques (libération paramétrique, Process Analytical Technology – PAT, ...).

IV.3. Développement

Afin de fiabiliser le processus de développement, et donc de limiter le besoin imprévu de temps ou de ressource, le management du risque Qualité doit être intégré très tôt dans la conduite de projets, de façon à disposer des informations critiques quant au produit, au procédé, aux installations, et donc de mener les études adéquates au cours du développement :

- Concevoir un produit de qualité et son procédé de fabrication de façon à fournir constamment la performance escomptée pour ce produit.
- Etablir les spécifications du produit, identifier les paramètres critiques du procédé et établir les contrôles en cours de production.

- Evaluer le besoin d'études complémentaires (bioéquivalence, stabilité, ..) lors d'un transfert d'échelle ou de technologie.

IV.4. Bâtiments, équipements, utilités

De la même façon que le management du risque Qualité s'intègre aux activités de développement du produit et de son procédé, l'évaluation des besoins matériels peut se faire par une telle étude, que ce soit en phase de conception ou en routine :

Conception des bâtiments, des équipements :

- Concevoir de façon appropriée les zones spécifiques au moment de la construction des bâtiments : flux des matières et du personnel, prévention des contaminations croisées, lutte contre les nuisibles, bâtiment dédié ou isolé, ...
- Déterminer les matériaux et utilités en contact avec le produit,
- Déterminer l'étendue de la qualification des bâtiments, installations, équipements de production, instruments de laboratoire, ... (12).

Hygiène dans les bâtiments, nettoyage des équipements et contrôle de l'environnement :

- Protéger le produit des dangers de l'environnement,
- Protéger l'environnement et le personnel des risques liés au produit en cours de fabrication,
- Déterminer les modalités et les limites de validation de nettoyage.

IV.5. Matières

De l'approvisionnement en matières premières à la distribution du produit fini, le management du risque Qualité appliqué aux matières démontre bien la capacité de cet outil à englober l'ensemble des phases du cycle de vie du produit :

Evaluation des fournisseurs et sous traitants :

- Permettre une évaluation exhaustive des fournisseurs et sous traitant,
- Evaluer les impacts et les risques Qualité potentiels associés à la variabilité des matières premières.

Usage des matières :

- Définir s'il est opportun d'utiliser une matière sous quarantaine,
- Déterminer le bien fondé d'un retraitement, d'une reprise, de l'utilisation de produits retournés, ...

Stockage, logistique et conditions de distribution :

- Evaluer les modalités adoptées pour assurer les conditions de stockage et de transport appropriées,
- Déterminer l'effet sur la qualité d'un produit d'une détérioration des conditions de stockage ou de transport.

IV.6. Production

Etape charnière du cycle de vie du produit, la production offre un large champ d'applications pour un système de management du risque Qualité, principalement en termes de :

Validation (l'analyse de risque est mentionnée à l'annexe 15 des BPF « *Qualification et validation* » (13)) :

- Déterminer l'étendue des vérifications, qualifications et validations (méthodes analytiques, procédés, équipements, méthodes de nettoyage, systèmes informatiques, ...),
- Définir les activités de suivi (échantillonnage, enregistrement et revalidation),
- Distinguer les étapes critiques des procédés pour faciliter la conception d'une validation.

Contrôles in process et essais :

- Evaluer la fréquence et l'étendue des contrôles in process (par exemple, pour justifier des tests réduits sous conditions de contrôle),

- Evaluer et justifier l'utilisation d'un "Process Analytical Technologies" (PAT) conjointement avec la libération paramétrique et en temps réel.

Planning de production

- Déterminer le planning de production approprié : séquences de production en campagnes, dédiées, simultanées, ...

IV.7. Laboratoire de contrôle et études de stabilité

En parallèle des phases de production, le management du risque Qualité trouve tout son intérêt dans les activités de contrôle, que ce soit pour des investigations à postériori, mais aussi dans une optique d'optimisation ou de développement des méthodes analytiques :

- Identifier les causes racines potentielles et les actions correctives durant l'investigation des résultats hors spécifications,
- Evaluer les modalités des essais sur les produits finis, produits intermédiaires, excipients et matières premières.

IV.8. Conditionnement et étiquetage

Enfin, dernière étape de production avant la distribution des produits sur le marché, les opérations de conditionnement et d'étiquetage doivent faire l'objet d'une attention particulière qui peut être soutenue par une démarche de management du risque Qualité de façon à :

- Concevoir le conditionnement secondaire dans l'optique d'assurer la protection du produit dans son conditionnement primaire (authenticité du produit, étiquetage lisible),
- Déterminer les paramètres critiques du système de fermeture des conteneurs,

- Concevoir les procédures de contrôle de l'étiquetage.

C'est une application dans ce domaine que nous développerons par la suite : l'application du management du risque Qualité au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés.

Partie III

Les outils de management du risque Qualité

I. Introduction

Les risques Qualité ont traditionnellement été évalués et gérés en utilisant une variété de moyens informels (procédures empiriques, internes) basés par exemple, sur la compilation d'observations, de tendances et autres informations. De telles approches continuent à fournir des informations utiles qui peuvent être utilisées lors de l'investigation des anomalies, des défauts Qualité, des réclamations, et pour l'allocation des ressources.

En ce qui concerne le processus de gestion du risque Qualité, les outils d'évaluation du risque devraient répondre aux critères suivants (14) :

- se concentrer sur la sécurité du patient et l'efficacité thérapeutique,
- faciliter les décisions basées sur une approche scientifique et permettant de justifier la criticité,
- permettre une évaluation reproductible du risque (outil structuré et simple),
- être facilement intégré dans le système Qualité global,
- être convenablement décrit et documenté.

Il est donc préférable de faire appel à des méthodes documentées, transparentes et reproductibles pour atteindre les jalons successifs du processus, qu'elles soient inductives (débutant par l'analyse des causes du danger pour aboutir aux effets - HACCP, AMDEC, HAZOP, APR) ou déductives (partant des effets pour remonter aux causes - AdD). Sans les lister de façon exhaustive, les outils mentionnés dans l'ICH Q9, inductifs puis déductifs, sont ici présentés.

Il est cependant important de préciser qu'aucun outil ou ensemble d'outils n'est applicable à toutes les situations, et que la méthode choisie doit donc être adaptée au contexte, en s'accordant avec l'un des deux principes essentiels du management du risque Qualité : les efforts doivent rester proportionnels au risque. Néanmoins, toute analyse de risque est bâtie selon un canevas classique (figure 5) :

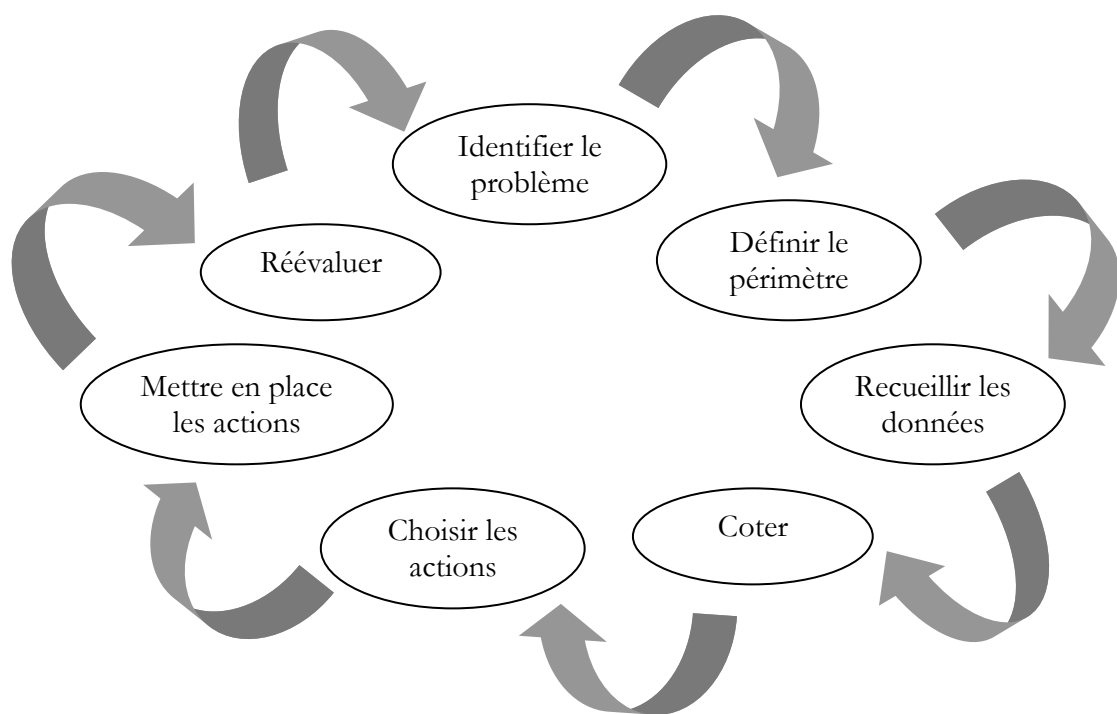


Figure 5 : Méthodologie générale d'une analyse de risque

II. Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)

Développée à la fin des années 60 dans le cadre d'un programme aéronautique, la méthodologie d'Analyse des Dangers et des Points de Contrôle Critiques (*Hazard Analysis and Critical Control Point - HACCP*) a longtemps été considérée comme un système de management de sécurité alimentaire. Approche structurée et préventive de la gestion de la sécurité alimentaire, par anticipation et prévention plutôt que par contrôles et essais sur le produit fini, elle avait initialement pour but de prévenir les dangers connus et de réduire le risque qu'ils peuvent provoquer à des points précis de la chaîne alimentaire (15). Aujourd'hui, il s'agit d'une méthode scientifique et systématique, identifiant les dangers spécifiques et les mesures pour leur contrôle, se focalisant sur la prévention plutôt que sur des actions correctives. Ces principes fondamentaux sont alors de plus en plus appliqués dans d'autres industries, tels que l'aviation, l'industrie automobile, chimique et pharmaceutique.

II.1. Principes

Le système HACCP se fonde sur les sept principes suivants (16) :

1. conduire une analyse des risques, c'est à dire analyser les dangers à tous les stades de la vie du produit et formaliser les mesures préventives,
2. déterminer les points critiques pour la maîtrise ou points critiques de contrôle (CCP),
3. établir les niveaux cibles et les limites critiques pour s'assurer que chaque CCP est maîtrisé,
4. établir le système de suivi de la maîtrise des CCP,
5. établir les actions correctives à prendre quand le suivi indique qu'un CCP n'est plus sous contrôle,
6. établir les procédures pour vérifier que le système HACCP est efficace en donnant la preuve de la maîtrise effective des CCP,
7. établir la documentation concernant les procédures de vérification de la maîtrise des CCP et d'application des principes de l'HACCP.

Les douze étapes décrites ci-dessous (figure 6) sont recommandées pour l'application de ces sept principes. Certaines de ces étapes sont liées à un principe spécifique, tandis que d'autres servent d'introduction au concept. (17)

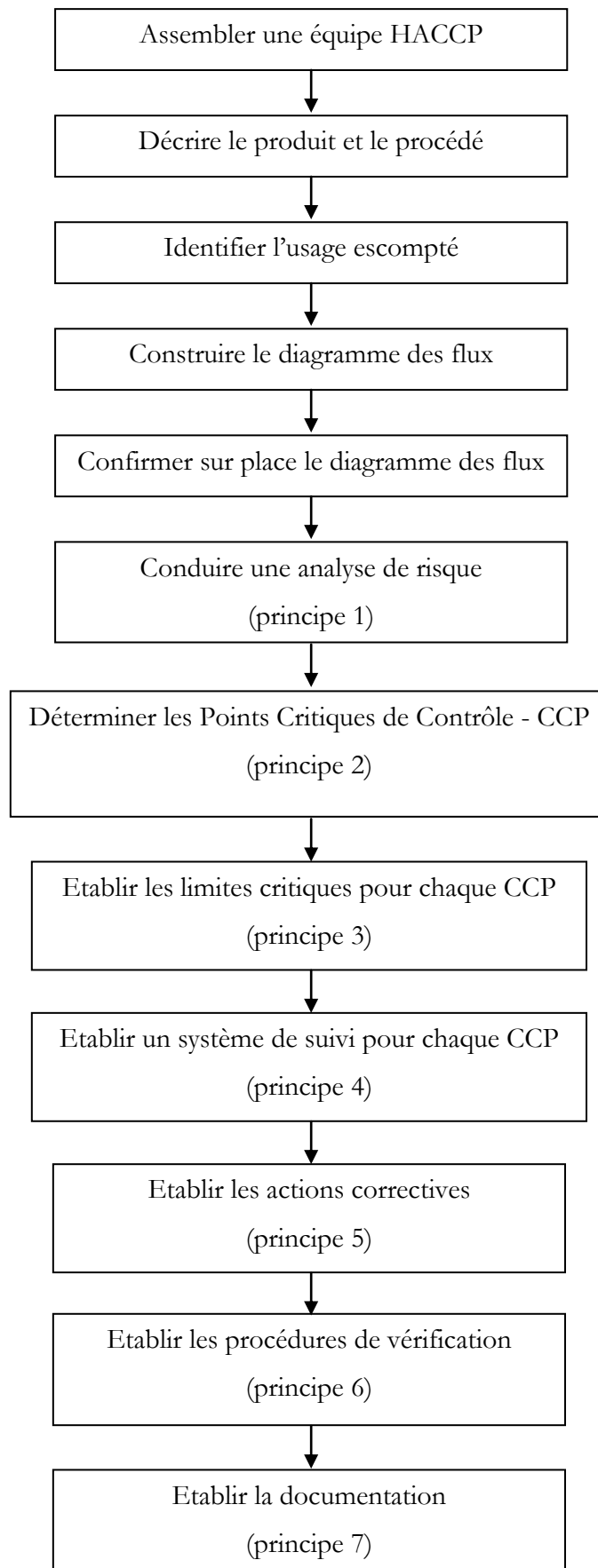


Figure 6 : Les douze étapes de conduite d'une analyse HACCP

II.2. Assembler une équipe HACCP

Afin d'assurer le déploiement efficace de l'analyse HACCP, le ou les initiateur(s) de l'étude doivent s'assurer que l'expertise et les connaissances spécifiques au produit sont disponibles. Cela peut être garanti au mieux par la constitution d'une équipe pluridisciplinaire, représentant les domaines concernés, tels que la recherche et le développement, la production, le contrôle qualité, l'assurance qualité, la microbiologie, l'ingénierie, la distribution, ... (18)

Les membres de l'équipe doivent être capables de répondre aux sept principes de base de l'HACCP.

II.3. Décrire le produit et le procédé

Le système HACCP s'applique de façon spécifique à un couple produit – procédé (19). Dans un premier temps, une description complète du produit et du procédé est donc réalisée, incluant les informations relatives à la qualité du produit, telles que sa composition, ses propriétés chimiques ou physiques, mais aussi relatives au procédé en réunissant des informations sur les modalités de préparation, de conditionnement, de stockage et de protection, de distribution, ...

II.4. Identifier l'usage escompté

La description de l'usage escompté du produit est ensuite établie sur la base des utilisations attendues par l'utilisateur ou le consommateur final. Dans certains cas spécifiques, des groupes de population vulnérable (patients gériatriques, immunodéficients, nourrissons, ...) peuvent être pris en considération.

II.5. Construire le diagramme des flux

Le diagramme des flux doit couvrir toutes les opérations et les décisions d'un processus.

Bien que l'analyse soit appliquée séparément à chaque opération spécifique, les étapes précédentes et suivantes doivent aussi être prises en considération au moment d'appliquer une HACCP à une opération donnée.

II.6. Confirmer sur place le diagramme des flux

Le diagramme des flux établi à l'étape précédente est ensuite confirmé en pratique, et ce à toutes les étapes et toutes les heures des opérations.

Des amendements au diagramme des flux peuvent être alors faits si besoin, et doivent être documentés.

II.7. Conduire une analyse de risque (principe 1)

A cette étape, l'équipe HACCP doit lister tous les dangers qui peuvent raisonnablement être attendus à chaque étape du diagramme des flux établi auparavant, aussi bien dans les conditions normales de fonctionnement, qu'en cas d'anomalie.

L'analyse de risque menée doit ensuite conduire à identifier les dangers de nature telle que leur élimination ou leur réduction à un niveau acceptable est essentielle pour la maîtrise du risque. L'évaluation des propriétés intrinsèques de chaque danger facilite alors la détermination de ceux sur lesquels s'attarder :

- la sévérité de leurs effets néfastes sur la santé,
- l'occurrence probable et la détectabilité de ces dangers,
- les conditions menant aux situations de dangers.

L'équipe HACCP inventorie enfin, pour chaque danger abordé dans l'étude, les mesures de contrôle existantes.

En pratique, les dangers potentiels en lien avec au moins les éléments suivants doivent être abordés :

- matières et ingrédients,
- caractéristiques et composition du produit,

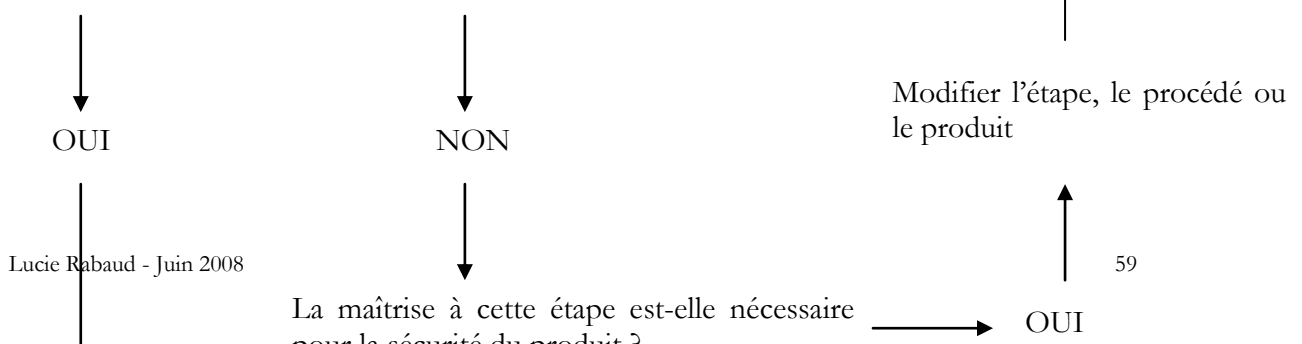
- procédures de process,
- limites microbiologiques,
- locaux,
- équipement,
- conditionnement,
- hygiène et installations sanitaires,
- personnel,
- risques d'explosion,
- contaminations croisées.

II.8. Déterminer les points critiques de contrôle (Principe 2)

Un point critique de contrôle dans le système HACCP peut être plus facilement déterminé logiquement par l'utilisation d'un arbre de décision (figure 7).

Les points critiques de contrôle identifiés dans les exemples donnés dans les documents de référence (dont les BPF) peuvent ne pas être les seuls identifiés pour une application spécifique ou peuvent être de nature différente.

Q1 : Des mesures de maîtrise sont-elles en place ?



* : l'étape n'est pas un CCP, appliquer l'arbre de décision au danger ou à l'étape suivante.

Figure 7 : Arbre de détermination des Points Critiques de Contrôle dans le cadre d'une HACCP (20)

II.9. Etablir les limites critiques pour chaque CCP (Principe 3)

Sur une base scientifique, des limites critiques sont spécifiées et vérifiées, si possible, pour chaque point critique de contrôle. Le critère utilisé inclut souvent des mesures de température, de temps, de taux d'humidité, de pH, ...

II.10. Etablir un système de suivi pour chaque point critique de contrôle (Principe 4)

Le suivi consiste en une mesure ou une observation programmée et enregistrée d'un point critique de contrôle par rapport aux limites établies précédemment. Dans le cas où le suivi n'est pas continu, sa fréquence doit être suffisante pour garantir que le point critique de contrôle est sous contrôle. Les procédures de suivi utilisées doivent alors permettre de détecter une perte de contrôle et cette information doit être si possible disponible à temps pour faire des ajustements garantissant le contrôle du procédé.

Tous les enregistrements et les documents associés au suivi des points critiques de contrôle doivent être évalués, signés et datés par les personnes en charge du suivi et par un responsable ayant les connaissances et l'autorité pour mener à bien les actions correctives le cas échéant.

La plupart des modalités de suivi des points critiques de contrôle sont apparentées à des procédés en ligne et ne peuvent donc pas être des méthodes analytiques longues. Pour cette raison, des mesures physiques ou chimiques sont souvent préférées aux tests microbiologiques par exemple.

II.11. Etablir les actions correctives (Principe 5)

Pour chaque point critique de contrôle identifié, des actions correctives spécifiques sont développées dans le but de traiter les déviations lorsqu'elles apparaissent. Etablies en cohérence avec la nature du produit non conforme, ces actions correctives doivent avoir été définies avant la survenue d'une déviation en précisant :

- ce qui doit être fait lorsqu'une déviation est constatée,
- qui est responsable de la mise en place des actions correctives,
- quel enregistrement doit être réalisé.

II.12. Etablir les procédures de vérification (Principe 6)

La vérification initiale de l'étude HACCP est nécessaire pour s'assurer que tous les dangers ont été identifiés et qu'ils sont effectivement maîtrisés.

On peut alors avoir recours par exemple à des tests de vérification, notamment en prélevant des échantillons aléatoires, ou bien prendre connaissance des écarts constatés et du sort réservé au produit, pour déterminer si le système HACCP fonctionne correctement.

Par ailleurs, des vérifications ultérieures doivent être menées et documentées dans le cas où le système présente un échec non expliqué, un changement important dans le produit, le procédé ou le conditionnement, ou si de nouveaux dangers sont identifiés.

II.13. Etablir la documentation (Principe 7)

Enfin, la documentation relative à la conduite de l'étude HACCP et à l'enregistrement du suivi des points critiques de contrôle est créée et intégrée au système documentaire en place. Adaptée à la nature et à l'ampleur de l'opération, elle doit s'avérer suffisante pour permettre de convaincre l'entreprise, et les instances réglementaires, le cas échéant, que des contrôles sont en place et sont maintenus.

Exemples des activités pour lesquelles la création de dossiers est requise :

- analyse des dangers,
- détermination des CCP,
- détermination du seuil critique.

Exemples des activités pour lesquelles la mise en place d'enregistrements est nécessaire :

- étapes du procédé, risques et limites critiques associés,
- activités de surveillance des CCP, écarts et mesures correctives associées,
- procédures de vérification, leur planification et leur exécution.

III. Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets, et de leur Criticité (AMDEC)

Développée par l'armée américaine à partir de 1949, cette méthode était initialement employée comme une technique d'évaluation des défaillances, afin de déterminer la fiabilité d'un équipement et d'un système, puis de classement de celles-ci selon leurs impacts sur le personnel et la réussite des missions pour la sécurité de l'équipement (5).

Aujourd'hui, l'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets, et de leur Criticité (AMDEC) est essentiellement une démarche déductive et exhaustive qui consiste à définir au niveau d'un système, d'un produit ou d'un processus, les effets des défaillances des éléments de ce dernier.

La méthode AMDEC réunit deux types d'analyses (7) :

- une analyse qualitative des défaillances, par l'observation du processus et de la relation cause à effet,
- une analyse quantitative, c'est-à-dire la mesure des défaillances du système par une cotation de trois paramètres que sont la gravité, la fréquence et la détectabilité.

L'application de cette méthode est décomposée en cinq étapes, représentées sur la figure 8 (à l'exception de la phase d'initialisation) :

- ❶ Initialisation
- ❷ Analyse fonctionnelle
- ❸ Analyse des défaillances
- ❹ Cotation des défaillances
- ❺ Actions correctives menées

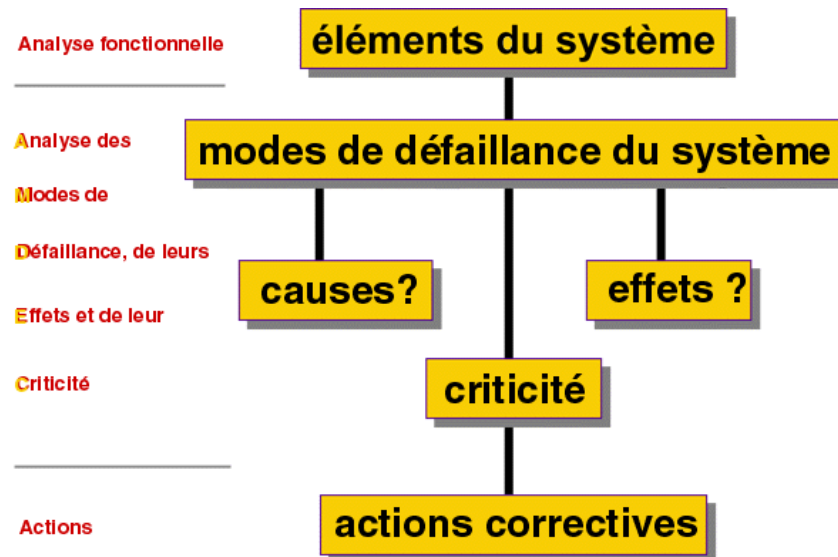


Figure 8 : Processus général de l'AMDEC (21)

Pour réaliser une AMDEC, il faut bien connaître le fonctionnement du système qui est analysé ou avoir les moyens de se procurer l'information auprès de ceux qui la détiennent.

III.1. Initialisation

Cette première phase d'initialisation permet de valider le besoin : Pourquoi fait-on cette étude ?

Une fois l'étude validée, son périmètre reste à définir : description précise du produit, de la phase du projet, du contexte. En effet, suivant que l'on soit dans un contexte de conception ou opérationnel, les possibilités de remise en cause par l'analyse diffèrent.

Le groupe de travail est ensuite constitué. Il réunit :

- un demandeur, à l'initiative de l'étude,
- un décideur, personne responsable dans l'entreprise du sujet étudié, qui en dernier recours, et à défaut de consensus, exerce le choix définitif,
- l'animateur, garant de la méthodologie et organisateur de la vie du groupe,
- des personnes ayant la connaissance du système à étudier et pouvant apporter les informations nécessaires à l'analyse (maintenance, service qualité, production, bureau d'études, experts, ...)

III.2. Analyse fonctionnelle

Pour analyser les défaillances d'un système, il est nécessaire auparavant de bien identifier à quoi doit servir ce système, c'est à dire de lister toutes les fonctions que ce système doit remplir durant sa vie de fonctionnement et de stockage.

Cette analyse conduit à décomposer le système en éléments ou composants unitaires pour lesquels on dispose d'informations jugées suffisantes. Cependant, le niveau de décomposition n'est pas définissable a priori : il dépend du système à étudier, de l'ampleur de l'analyse à effectuer, des renseignements dont on dispose.

III.3. Analyse des défaillances

A partir de l'analyse fonctionnelle, la démarche consiste en une recherche :

- des modes de défaillance : le mode de défaillance est relatif à une fonction et s'exprime (en termes physiques : rupture, coincement, ...) par la manière dont un système vient à ne plus remplir sa fonction, la manière dont la défaillance se manifeste (22). Il existe cinq modes génériques de défaillance : perte de fonction, fonctionnement intempestif, refus de s'arrêter, refus de démarrer, fonctionnement dégradé.

- des causes : il s'agit de l'évènement initiateur susceptible de conduire au mode de défaillance. Elle s'exprime en terme d'écart par rapport à la norme et se répartit par exemple dans les domaines suivants : hommes, milieu, documentation, organisation, technique. Pour identifier les causes de façon exhaustive, le diagramme cause/effet (diagramme d'Ishikawa ou en arrête de poisson) peut être utilisé.

- des effets : la conséquence relative à un mode défaillance sur l'utilisateur.

- de la criticité : la cotation de la défaillance telle que définie dans le paragraphe suivant.

III.4. Cotation des défaillances

Outil de hiérarchisation des défaillances, la criticité est évaluée à partir de la fréquence de la défaillance, de sa gravité et de sa détectabilité (probabilité que l'utilisateur soit atteint par une défaillance) selon la formule suivante :

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

avec G : indice de gravité

F : indice de fréquence

D : indice de détectabilité

Elle détermine le choix des actions correctives et fixe la priorité entre les actions à entreprendre.

Des grilles de cotation sont constituées de façon à appliquer pour chaque défaillance le même référentiel de cotation, permettant ainsi une évaluation relative de la criticité des défaillances.

Bien que génériques et répandues sous cette forme, les grilles présentées ci-dessous (figures 9, 10, 11) ne sont que des exemples. Les grilles de cotation ne sont en effet pas standardisées, et l'équipe AMDEC peut être amenée à les adapter à l'étude, selon le type de produit ou de processus concerné.

Indice de gravité	Perception du client
1	Sans conséquences

2	Gêne légère
3	Indispose ou met mal à l'aise
4	Mécontentement
5	Grand mécontentement et / ou frais de réparation
6	Problème de sécurité

Figure 9 : Exemple de grille de cotation de la gravité dans le cas d'une AMDEC produit (21)

Indice de fréquence	
1	Moins d'une fois par an
2	Moins d'une fois par mois
3	Moins d'une fois par semaine
4	Plus d'une fois par semaine

Figure 10 : Exemple de grille de cotation de la fréquence (21)

Indice de détectabilité	
1	Détection efficace qui permet une action préventive afin de prévenir la défaillance.
2	Il y a un risque que la détection ne soit pas efficace.
3	Le moyen de détection n'est pas fiable.
4	Il n'y a aucun moyen de détection.

Figure 11 : Exemple de grille de cotation de la détectabilité (21)

La hiérarchisation de la criticité peut ensuite être formalisée par un histogramme (figure 12).

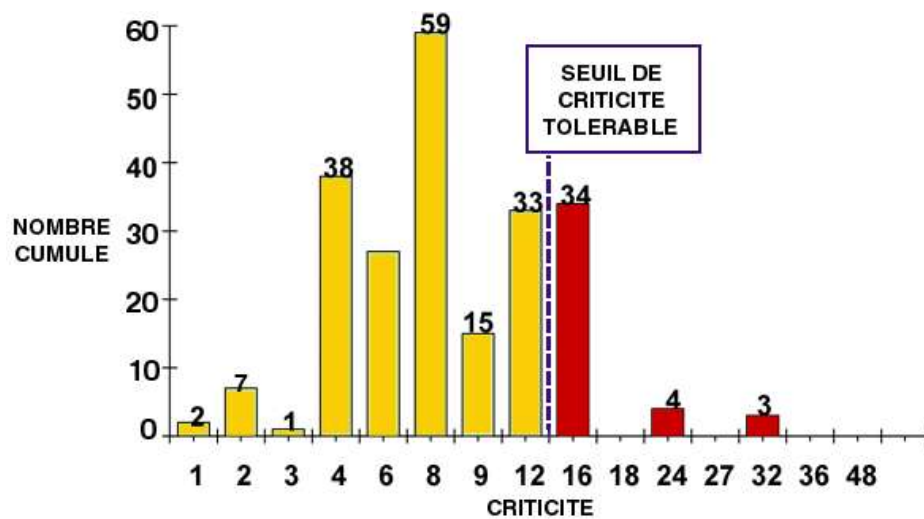


Figure 12 : Seuil de criticité tolérable
et représentation du nombre de défaillances selon leur criticité (21)

Le seuil de criticité, déterminé par le groupe de travail, est la limite au delà de laquelle des actions correctives et préventives doivent être menées.

III.5. Actions correctives menées

Après la mise en évidence des modes de défaillances critiques, il est impératif que des actions correctives ou préventives soient entreprises. Une diminution de la criticité de la défaillance pourra être obtenue en jouant sur un (ou plusieurs) terme(s) du produit $G \times F \times D$.

III.6. Applications

L'AMDEC est principalement appliquée aux équipements et installations. Dans l'industrie pharmaceutique, cette méthode est donc la plus fréquemment utilisée pour les défaillances et risques associés aux procédés de fabrication.

IV. Hazard Operability Analysis (HAZOP)

IV.1. Principe

La méthode HAZOP, pour *HAZard OPerability*, est principalement dédiée à l'analyse des risques des systèmes thermohydrauliques pour lesquels il est primordial de maîtriser des paramètres comme la température, la pression, le débit, ...

L'HAZOP suit une procédure assez semblable à celle proposée par l'AMDEC, bien qu'elle ne considère plus des modes de défaillances mais les dérives potentielles (ou déviations) des principaux paramètres liés à l'exploitation de l'installation.

Dans son principe, la méthode consiste d'abord à décrire le fonctionnement normal du processus de façon détaillée en le décomposant en une suite d'opérations prévues, dont on envisage ensuite les écarts possibles en appliquant des mots-clés (23). Le groupe de travail doit alors s'attacher à déterminer les causes et les conséquences potentielles de chacune de ces dérives et à identifier les moyens existants permettant de détecter cette dérive, d'en prévenir l'occurrence ou d'en limiter les effets. Le cas échéant, le groupe de travail pourra proposer des mesures correctives à engager en vue de tendre vers plus de sécurité.

A l'origine, l'HAZOP n'a pas été prévue pour procéder à une estimation de la probabilité d'occurrence des dérives ou de la gravité de leurs conséquences. Cet outil est donc parfois qualifié de qualitatif.

IV.2. Le déroulement

Le déroulement d'une étude HAZOP est sensiblement similaire à celui d'une AMDEC. Il convient pour mener l'analyse de suivre les étapes suivantes :

1. Choisir un équipement et ses connexions, l'ensemble réalisant une fonction dans le procédé,
2. Choisir un paramètre de fonctionnement,
3. Retenir un mot-clé (« Pas de » ; « Plus de » ; « Moins de » ; « Trop de ») et générer une dérive,
4. Vérifier que la dérive est crédible. Sinon, revenir au point 3,

5. Identifier les causes et les conséquences potentielles de cette dérive,
6. Examiner les moyens visant à détecter cette dérive, ainsi que ceux prévus pour en prévenir l'occurrence ou en limiter les effets,
7. Proposer, le cas échéant, des recommandations et améliorations,
8. Retenir un nouveau mot-clé pour le même paramètre et reprendre l'analyse au point 3,
9. Lorsque tous les mots-clé ont été considérés pour un paramètre, retenir un nouveau paramètre et reprendre l'analyse au point 2,
10. Lorsque toutes les phases de fonctionnement ont été envisagées, retenir un nouvel équipement et reprendre l'analyse au point 1.

IV.3. Définition des mots-clés

Les mots-clé (figure 13), accolés aux paramètres importants pour le procédé, permettent de générer de manière systématique les dérives à considérer. Chaque mot clé qualifie un type d'écart.

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

Figure 13 : Exemples de mots-clés utilisés dans le cas d'une analyse HAZOP (24)

IV.4. Définition des paramètres

Les paramètres auxquels sont accolés les mots-clés dépendent du système considéré. Généralement, l'ensemble des paramètres pouvant avoir une incidence sur la sécurité de l'installation doivent être sélectionnés. De manière fréquente, les paramètres sur lesquels porte l'analyse sont la température, la pression, le débit, le niveau, la concentration, le temps des opérations à réaliser.

La combinaison de ces paramètres avec les mots clés précédemment définis permet donc de générer des dérives de ces paramètres. Par exemple,

- « Plus de » et « Température » = « Température trop haute »,
- « Moins de » et « Pression » = « Pression trop basse »,
- « Inverse » et « Débit » = « Retour de produit »,
- « Pas de » et « Niveau » = « Capacité vide ».

IV.5. Causes et conséquences de la dérive

De la même façon que pour une AMDEC, le groupe de travail, une fois la dérive envisagée, doit identifier les causes de cette dérive, puis les conséquences potentielles de cette dérive. (25)

Comme pour l'AMDEC, le résultat de l'HAZOP est une liste d'opérations critiques pour la gestion du risque. Cela facilite le suivi régulier des points critiques dans le procédé de fabrication.

IV.6. Moyens de détection, sécurités existantes et propositions

La méthode HAZOP prévoit ensuite d'identifier pour chaque dérive les moyens accordés à sa détection et les barrières de sécurité prévues pour en réduire l'occurrence ou les effets.

Si les mesures mises en place paraissent insuffisantes au regard du risque encouru, le groupe de travail peut proposer des améliorations en vue de pallier à ces problèmes ou du moins définir des actions à engager pour améliorer la sécurité quant à ces points précis.

IV.7. Applications

Dans l'industrie pharmaceutique, la méthode d'HAZOP peut être appliquée aux procédés de fabrication, équipements et installations, principalement pour évaluer les dangers des procédés en terme de sécurité.

V. Analyse Préliminaire des Risques (APR)

L'Analyse Préliminaire des Risques (APR) est une méthode utilisée pour l'identification des risques au stade de la conception d'une installation ou d'un projet. On peut en tirer des règles de conception et des procédures permettant d'éliminer ou de maîtriser les situations dangereuses et les accidents potentiels ainsi mis en évidence (26). Cette méthode ne donc nécessite généralement pas une connaissance approfondie et détaillée de l'installation étudiée. Elle est alors particulièrement utile dans les situations suivantes :

- au stade de la conception d'une installation, lorsque le procédé n'a pas encore été précisément défini. Elle fournit une première analyse de sécurité se traduisant par des éléments constituant une ébauche des futures consignes d'exploitation et de sécurité. Elle permet également de choisir les équipements les mieux adaptés, de dimensionner a priori les efforts d'études et de réduction des risques, et éventuellement de se rendre compte que le projet doit être abandonné de part le caractère irréductible de certains risques inacceptables. (27)

- au niveau d'une démarche d'analyse des risques dans le cas d'une installation complexe existante. Comme l'indique son nom, l'APR constitue une étape préliminaire, permettant de mettre en exergue des éléments ou des situations nécessitant une attention plus particulière et donc l'emploi de méthodes d'analyses de risques plus détaillées. Elle peut ainsi être complétée par une méthode de type AMDEC ou arbre des défaillances.

- dans le cas d'une installation dont le niveau de complexité ne nécessite pas d'analyses plus poussées au regard des objectifs fixés au départ de l'analyse de risques.

V.1. Principe

Toute APR a pour objectifs (28):

- l'identification des évènements redoutés,
- une évaluation permettant une hiérarchisation de ces risques,
- l'identification des dispositions de réduction de risques qu'il faudra prévoir.

L'Analyse Préliminaire des Risques nécessite donc dans un premier temps d'identifier les éléments dangereux de l'installation, sur la base de la description fonctionnelle réalisée avant la mise en œuvre de la méthode. Ces éléments dangereux désignent le plus souvent :

- des substances ou préparations dangereuses, sous forme de matières premières, de produits finis, d'utilités...,
- des équipements dangereux comme des stockages, zones de réception/expédition, réacteurs, fournitures d'utilités (chaudière...),
- des opérations dangereuses associées au procédé comme peut l'être le chargement sous azote de poudres.

À partir de ces éléments dangereux, l'APR vise à identifier une ou plusieurs situations de dangers, définie comme une situation qui, si elle n'est pas maîtrisée, peut conduire à l'exposition de cibles à un ou plusieurs phénomènes dangereux.

Le groupe de travail doit ensuite déterminer les causes et les conséquences de chacune des situations de dangers identifiées puis inventorier les sécurités existantes sur le système étudié. Si ces dernières sont jugées insuffisantes vis-à-vis du niveau de risque, des propositions d'améliorations doivent alors être envisagées.

V.2. Déroulement

Pour chaque fonction identifiée dans la phase de description, les produits ou équipements sont passés en revue, en examinant les situations de dangers potentielles. Il est pour cela fait appel à l'expérience et à l'imagination de chacun, mais aussi aux analyses d'accidents qui peuvent constituer une source d'information à privilégier.

Le groupe de travail peut alors adopter une démarche sous la forme suivante :

1. Sélectionner le système ou la fonction à étudier, sur la base de la description fonctionnelle.
2. Choisir un équipement ou produit pour ce système ou cette fonction.
3. Pour cet équipement, considérer une première situation de danger.
4. Pour cette situation de danger, envisager toutes les causes et les conséquences possibles.
5. Pour un enchaînement cause-situation de danger-conséquences donné, identifier alors les barrières de sécurité existantes sur l'installation.

6. Si le risque ainsi estimé est jugé inacceptable, formuler des propositions d'améliorations.
7. Envisager alors un nouvel enchaînement cause-situation de danger-conséquences pour la même situation de danger et retourner au point 5.
8. Si tous les enchaînements ont été étudiés, envisager une nouvelle situation de danger pour le même équipement et retourner au point 4.
9. Lorsque toutes les situations de dangers ont été passées en revue pour l'équipement considéré, retenir un nouvel équipement et retourner au point 3.
10. Le cas échéant, lorsque tous les équipements ont été examinés, retenir un nouveau système ou fonction et retourner au point 2.

VI. Méthode de l'Arbre des Défaillances (AdD)

VI.1. Principe

Seule méthode de type déductif proposée dans l'ICH Q9, l'analyse par Arbre de Défaillances (AdD) a pour principe de déterminer, à partir d'un événement redouté défini *a priori*, les enchaînements ou combinaisons d'évènements pouvant finalement conduire à cet événement. Cette analyse permet de remonter de causes en causes jusqu'aux évènements de base susceptibles d'être à l'origine de l'évènement redouté.

Quelle que soit la nature des éléments de base identifiés, l'analyse par Arbre des Défaillances est fondée sur les principes suivants :

- ces évènements sont indépendants,
- ils ne seront pas décomposés en éléments plus simples faute de renseignements, d'intérêt ou bien parce que cela est impossible,
- leur fréquence ou leur probabilité d'occurrence peut être évaluée.

L'analyse par Arbre des Défaillances d'un événement redouté peut se décomposer en trois étapes successives :

- définition de l'évènement redouté étudié,
- élaboration de l'arbre,
- exploitation de l'arbre.

Il convient d'ajouter à ces étapes, une étape préliminaire de connaissance du système, primordiale pour mener l'analyse et nécessitant le plus souvent une connaissance préalable des risques.

VI.2. Déroulement

VI.2.a. Définition de l'évènement redouté

La définition de l'évènement final, qui fera l'objet de l'analyse, est une étape cruciale pour la construction de l'arbre. S'agissant d'une méthode qui peut se révéler rapidement lourde à mener, elle doit être réservée à des évènements jugés particulièrement critiques.

VI.2.b. Elaboration de l'arbre

La construction de l'Arbre des Défaillances vise à déterminer les enchaînements d'évènements pouvant conduire à l'évènement final retenu. On se pose la question « quels évènements ou combinaisons d'évènements et de conditions pourraient produire cet évènement ? ». On représente ensuite, avec des connecteurs logiques (OU, ET, ...), les réponses trouvées. Puis on réitère : on se demande comment peuvent se produire ces évènements qui, combinés de certaines façons, peuvent produire l'évènement qui nous intéresse et ainsi de suite (28). La mise en œuvre préalable d'autres méthodes d'analyse des risques de type inductif (HACCP, AMDEC, HAZOP, ...) facilite grandement la recherche des défaillances pour l'élaboration de l'arbre.

On arrête de décomposer chaque fois qu'on arrive à des évènements sous des conditions dont on connaît bien le cas ou la fréquence d'apparition, et lorsque toutes les causes potentielles correspondent à des évènements élémentaires.

Un Arbre des Défaillance est généralement présenté de haut en bas (figure 14). La ligne la plus haute ne comporte que l'évènement dont on cherche à décrire comment il peut se produire. Chaque ligne détaille la ligne supérieure en présentant la combinaison ou les combinaisons susceptibles de produire l'évènement de la ligne supérieure auxquelles elles sont rattachées (29). Les liens entre les différents évènements identifiés sont réalisés grâce à des portes logiques (de type « ET » et « OU » par exemple) (26). Cette méthode utilise de plus une symbolique graphique particulière qui permet de présenter les résultats dans une structure arborescente.

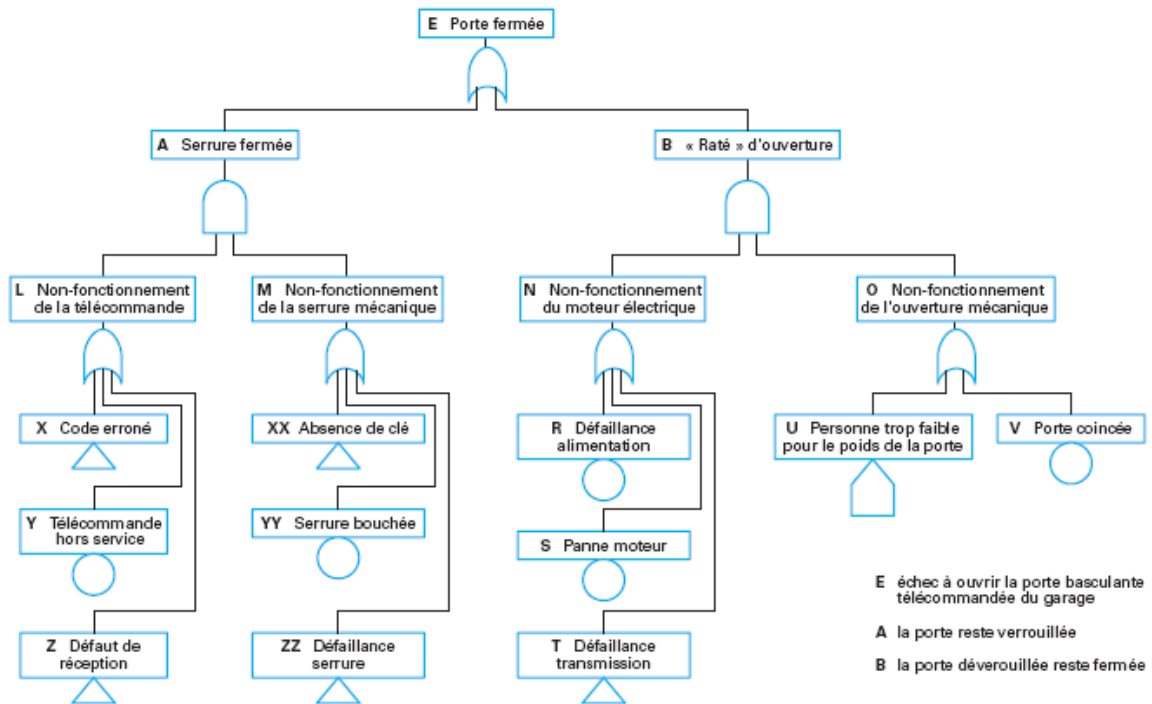


Figure 14 : Exemple d'arbre des défaillances pour l'évènement « porte fermée » (29)

VI.2.c. Exploitation de l'arbre

A l'aide de règles mathématiques et statistiques, il est alors théoriquement possible d'évaluer la probabilité de l'évènement redouté « sommet » (le point de départ de l'étude) à partir des probabilités des événements « feuilles » sur lesquels la décomposition s'est arrêtée. Cette exploitation quantitative doit être mise en œuvre dans l'optique de hiérarchiser les différentes causes possibles et de concentrer les efforts en matière de prévention sur les causes les plus vraisemblables.

L'Add permet aussi d'établir la liste des combinaisons d'évènements et de conditions suffisantes pour provoquer l'évènement étudié. Une telle combinaison est appelée une « coupe » et on s'intéresse en priorité aux coupes minimales : la suppression d'un seul élément d'une coupe minimale (une réparation ou le retrait d'une condition) la rend insuffisante pour provoquer l'évènement « sommet ». Une coupe minimale est donc un ensemble nécessaire et suffisant d'évènements et de conditions pour provoquer l'évènement sommet. On parle parfois également de « chemin critique ». La recherche des

coupes minimales peut s'avérer fastidieuse pour des arbres de taille importante. Certains outils informatiques permettent alors d'automatiser cette démarche.

VI.3. Applications

La méthodologie de l'Arbre des Défaillances peut être utilisée pour établir le chemin jusqu'à la cause racine de la défaillance. Elle peut alors être employée pour investiguer des réclamations ou déviations, dans le but d'identifier leur cause racine et de garantir que les améliorations prévues résoudront le problème et ne mèneront pas à d'autres.

VII. Autres outils (3)

VII.1. Méthodes basiques de facilitation du management du risque

Parallèlement à ces méthodes documentées, certaines techniques simples sont aussi communément utilisées pour structurer la gestion du risque en organisant les données et facilitant ainsi la prise de décisions. Il peut s'agir par exemple de la construction d'organigrammes, de cartes de contrôle, de diagrammes de causes/effet (diagramme d'Ishikawa ou en arrête de poisson).

VII.2. Classement et filtrage du risque

Cet outil de comparaison et de classement du risque implique une décomposition de la question du risque en autant de composants nécessaires pour saisir les facteurs impliqués dans le risque. Ces facteurs sont combinés dans un score de risque relatif utilisé ensuite pour classer les risques.

Les filtres, sous forme de facteurs de pondération ou de seuils pour les scores de risques, peuvent être utilisés pour mettre en adéquation le classement des risques aux objectifs du management ou des politiques des risques.

Cette méthode est particulièrement utile lorsque les risques et leurs conséquences sont diverses et difficiles à comparer en utilisant un outil unique, ou bien lorsque l'on souhaite évaluer à la fois les risques quantitativement et qualitativement au sein de la même structure organisationnelle.

VII.3. Outils statistiques

Les outils statistiques peuvent aussi faciliter la gestion des risques, en fournissant une évaluation efficace des données, en aidant à la détermination de l'importance d'un groupe de données, et donc en facilitant ainsi une prise de décision plus éclairée.

Les principaux outils statistiques communément utilisés dans l'industrie pharmaceutique sont :

- les cartes de contrôles : cartes de contrôle pour acceptation, cartes de contrôle de la moyenne arithmétique à limites de surveillance, cartes de sommes cumulées, cartes de contrôle de Shewhart, ...

- les diagrammes de Pareto

- ...

Partie IV

Application au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés

I. Contexte et objectif de ma mission

En tant que sous-traitant pour l'industrie pharmaceutique, FAMAR doit être en mesure de répondre positivement aux demandes de ses clients, puisque la charge de production du site, et donc sa rentabilité, dépendent directement de la satisfaction des donneurs d'ordre.

En matière de production, les exigences des clients se justifient par un besoin croissant de qualité et de traçabilité des opérations de fabrication et de conditionnement. Les articles de conditionnement imprimés constituent donc un point d'attention particulière puisqu'ils représentent un risque majeur, notamment de contamination croisée, lors des opérations de conditionnement.

Dans ce contexte, en plus du souhait de l'entreprise d'améliorer sans cesse ses systèmes Qualité, la maîtrise du risque de contamination croisée lors du conditionnement par la mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés répondait aussi à la demande de plusieurs clients :

- plusieurs clients du site de Saint Genis Laval avaient fait remarquer lors d'audits récents (Novembre 2005 et Septembre 2006) l'absence de système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés,
- le site s'était engagé à assurer la réconciliation des articles de conditionnement imprimés dès les premiers lots industriels d'un nouveau produit fabriqués en juillet 2007,
- la réconciliation des articles de conditionnement imprimés était réalisée sur certains produits avant transfert. La pratique étant inexistante jusque là à Saint Genis Laval, elle avait été abandonnée sur la majorité de ces produits mais le groupe avait bien entendu tout intérêt à la rétablir pour assurer la satisfaction du client.

L'objectif de ma mission était alors de concevoir et mettre en place un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés dans tous les ateliers de conditionnement pharmaceutique (formes sèches, pâteuses et liquides) dans un souci permanent d'harmonisation des pratiques et des documents. La formation du personnel concerné, ainsi que la création et la diffusion de la documentation correspondante devaient être également assurés.

Le choix de la méthodologie à suivre pour mettre en place cette pratique m'a été confié. Elle devait constituer une trame réutilisable facilement à l'avenir pour étendre le système aux articles de conditionnement ou secteurs non concernés pour le moment.

II. L'analyse de risque proposée

Afin de mettre en exergue les faiblesses sur lesquelles intervenir pour réduire le risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés, une analyse de risque du procédé de conditionnement et de son environnement a été menée.

Outil d'aide à la décision et à la définition du juste nécessaire, l'analyse de risque effectuée sur un procédé a pour finalité d'adapter les ressources et les activités afin d'aboutir à un système sous contrôle, et ainsi garantir la sécurité du produit vis-à-vis du patient, mais peut également être utilisée a posteriori pour consolider un choix. C'est précisément le cas de cette étude qui devait permettre de consolider le choix de mettre en place un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés pour limiter le risque de contamination croisée au cours de l'opération de conditionnement.

Aucune méthode d'analyse de risque ne pouvant épouser parfaitement les contraintes et spécificités de chaque projet, j'ai choisi de construire ma propre démarche en m'inspirant des principes du management du risque Qualité tel qu'il est défini dans l'ICH et des méthodes d'analyse de risque conventionnelles décrites jusque là, en particulier de la méthode HACCP.

II.1. Etape 1 : description du produit et de son utilisation

L'analyse de risque réalisée s'est appliquée à tous les produits pharmaceutiques fabriqués et conditionnés sur le site de production de Saint Genis Laval du groupe FAMAR. Ces produits sont des médicaments, sous forme sèche, pâteuse ou liquide, destinés à l'homme et pouvant parfois être administrés à des enfants, population particulièrement vulnérable.

La sécurité d'emploi de ces produits, imposée par l'usage auquel ils sont destinés, implique une définition scrupuleuse et un strict respect des spécifications en matière de composition, de fabrication, de conditionnement, de stockage et de distribution.

II.2. Etape 2 : diagramme des opérations et énumération des risques

Afin de déterminer les risques au cours du processus de production, les étapes de ce processus ont été listées, en s'assurant qu'elles correspondaient bien à la réalité du terrain. Ensuite, pour chaque opération, les risques ont été énumérés.

Parmi l'ensemble des risques pouvant être rencontrés au cours du processus de production (non listés ci-dessous), le risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés au cours de l'opération de conditionnement a été celui choisi pour faire l'objet de l'analyse (figure 15).

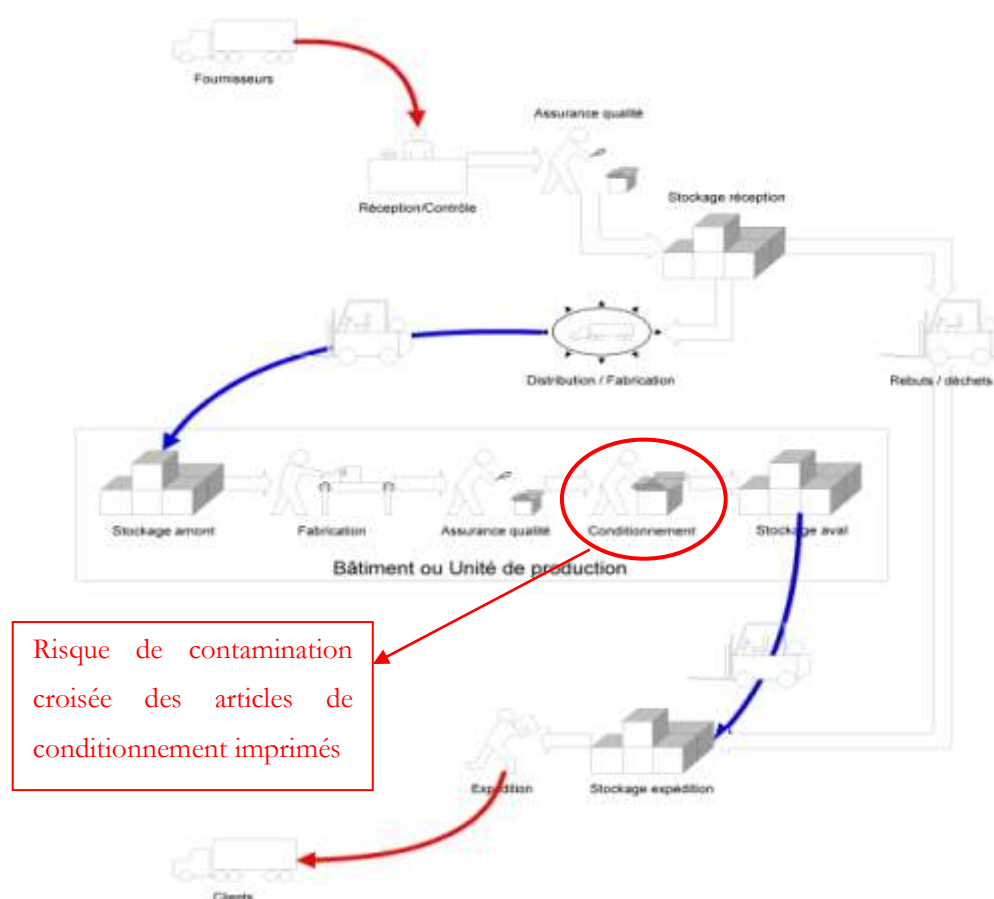


Figure 15 : Diagramme des opérations de production (d'après la présentation site FAMAR Lyon)

II.3. Etape 3 : identification des causes potentielles

La construction d'un diagramme causes/effet (diagramme d'Ishikawa), présenté dans la figure 16, a permis de faciliter l'identification des facteurs de cause éventuels d'une contamination croisée des articles de conditionnement imprimés en les classant dans les cinq grandes familles des « 5 M » : matière, milieu, méthode, matériel et main d'œuvre.

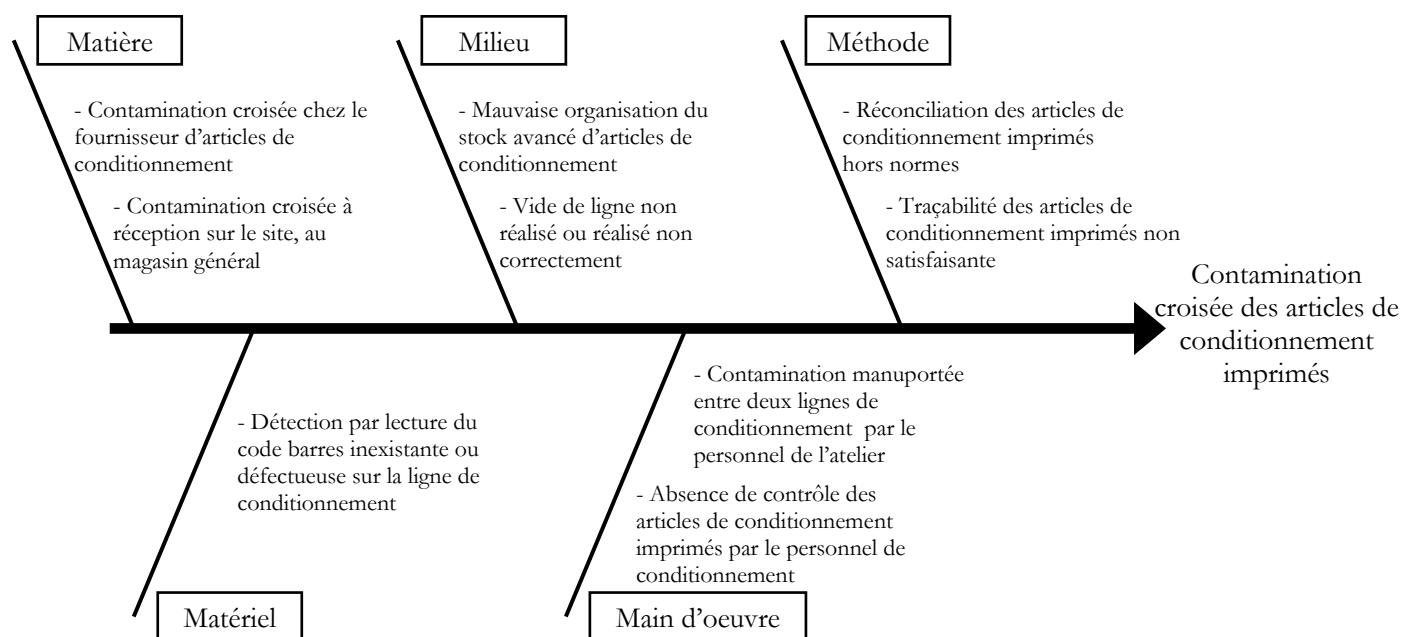


Figure 16 : Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée des articles de conditionnement

II.4. Etape 4 : élaboration d'une grille de cotation

Dans l'optique de définir des priorités sur les actions correctives à mettre en place, un facteur de criticité a été attribué à chacune des causes listées à l'étape précédente. Ce facteur de criticité résulte du produit de trois indices évaluant, pour chaque cause, sa gravité, son occurrence (ou probabilité) et sa détectabilité.

Pour rationaliser l'évaluation de chaque critère, une grille de cotation a alors été construite (figure 17). Inspirée des grilles couramment utilisées pour mener une analyse de

risque, elle a été adaptée à l'étude conduite, en gardant à l'esprit les caractéristiques des produits et du procédé concerné :

- produits pharmaceutiques \Rightarrow impact sur la grille de cotation de la gravité : la finalité reste la protection du patient.
- procédé de conditionnement avec des étapes de contrôle automatisées ou non \Rightarrow impact sur grille de la cotation de la détectabilité.

Niveau / Critère	1	2	3	4	5	
Gravité G	Pas d'impact sur la conformité du lot	Donnée hors spécification (déviation)	Conduite d'un rapport d'anomalie	Inspection visuelle à 100 % (risque économique)	Lot non conforme commercialisé (risque client)	Facteur de criticité = G x O x D
Occurrence O	Quasi inexistante	Improbable	Peu probable	Assez probable	Fréquente	
Détection D	Automatisée	Contrôles imposés dans le procédé de conditionnement	Humaine immédiate au moment du conditionnement	Humaine retardée au moment du conditionnement	Indétectable	

Figure 17 : Grille de cotation du risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés

II.5. Etape 5 : détermination des points critiques de contrôle

Pour chaque cause probable du risque étudié, mise en évidence à l'étape 3 lors de la construction du diagramme d'Ishikawa, un niveau de gravité, d'occurrence et de détectabilité a été attribué, selon la grille de cotation élaborée à l'étape 4, afin de déterminer le facteur de criticité, défini comme le produit des facteurs de gravité, d'occurrence et de détectabilité.

Un ou plusieurs axes de travail prioritaires, les points critiques de contrôle du risque, ont alors été mis en évidence selon la valeur du facteur de criticité (figure 18).

Opération : Conditionnement						
Risque : Contamination croisée des articles de conditionnement imprimés						
Cause		G	O	D	Facteur de criticité	Mesures de maîtrise
Matière	Contamination croisée chez le fournisseur d'articles de conditionnement	3	1	2	6	- Audit du fournisseur : exiger des moyens de lutte contre la contamination croisée
	Contamination croisée à réception sur le site, au magasin général	3	2	2	12	- Sensibilisation du personnel - Révision des procédures de réception
Milieu	Mauvaise organisation du stock avancé	1	4	3	12	- Sensibilisation du personnel - Conduite d'un chantier « 5 S »
	Vide de ligne non réalisé ou réalisé non correctement	3	3	4	36	- Sensibilisation du personnel - Révision des fiches de vide de ligne
Méthode	Réconciliation des articles de conditionnement imprimés hors normes	5	3	5	75	- Mise en place d'un système de réconciliation
	Traçabilité des articles de conditionnement imprimés non satisfaisante	1	4	5	20	- Intégration de la traçabilité au système de réconciliation à mettre en place
Matériel	Détection par lecture du code barres inexistante ou défectueuse sur la ligne de conditionnement	5	5	2	50	- Installation ou remplacement des moyens de détection automatisés
Main d'oeuvre	Absence de contrôle des articles de conditionnement imprimés par le personnel de conditionnement	4	1	4	16	- Sensibilisation du personnel - Révision des procédés de conditionnement
	Contamination manuportée entre deux lignes de conditionnement par le personnel de l'atelier	5	1	2	10	- Sensibilisation du personnel

Figure 18 : Détermination des points critiques de contrôle du risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés

L'analyse de risque a alors permis de dégager des axes de travail prioritaires pour réduire le risque de contamination croisée au cours de l'opération de conditionnement. Ainsi, la valeur du facteur de criticité suggérait de s'attarder sur quatre points critiques de contrôle du risque :

- l'absence ou la réalisation incorrecte du vide de ligne,
- l'absence ou la défectuosité des moyens de détection automatisés par lecture du code barres,
- la réconciliation hors normes des articles de conditionnement imprimés,
- la traçabilité insatisfaisante des articles de conditionnement imprimés.

II.6. Etape 6 : choix des mesures correctives

Pour chaque cause potentielle identifiée comme étant un point critique de contrôle du risque, des mesures correctives ont été identifiées afin d'intervenir sur l'occurrence et/ou la détectabilité de la cause. En effet, la gravité étant une composante intrinsèque de la cause potentielle, il n'est pas possible de l'atténuer, tandis qu'au contraire, une diminution de l'occurrence et/ou une augmentation de la détectabilité peuvent résulter des mesures correctives mises en place.

Tout d'abord, en ce qui concerne le vide de ligne, la probabilité que celui-ci soit mal réalisé, voire absent, serait, dans un premier temps, réduite par la resensibilisation du personnel de conditionnement. Cependant, pour lutter efficacement contre la contamination croisée, cette mesure de réduction de l'occurrence devrait s'accompagner d'une révision générale des fiches d'enregistrement de vide de ligne, afin d'augmenter la détectabilité d'une conduite incorrecte du vide de ligne. En effet, actuellement, certains documents sont pré-remplis ; d'autres sont incomplets quant aux points à vérifier lors d'un changement de présentation, de lot ou de produit.

Par ailleurs, la réduction de l'occurrence de l'absence ou de la défectuosité des moyens de détection automatisés des articles de conditionnement imprimés par lecture du code barres est apparue comme un moyen de lutte indispensable contre la contamination croisée au cours de l'opération de conditionnement. La réhabilitation des lecteurs existants et leur généralisation à l'ensemble des lignes de conditionnement semblait en effet l'intervention technique la plus efficace pour réduire ce risque, mais des améliorations concernant la facilité de programmation des lecteurs seraient à apporter.

Enfin, la réconciliation et la traçabilité des articles de conditionnement sont deux éléments liés qui seraient maîtrisés par la création d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés. La mise en place d'une telle mesure de suivi permettrait à la fois d'augmenter la détectabilité et de réduire l'occurrence de valeurs hors normes de réconciliation et d'une traçabilité insatisfaisante des articles de conditionnement. En effet, la détectabilité serait nécessairement augmentée par la présence systématique du calcul de la réconciliation des quantités d'articles de conditionnement et du suivi de la traçabilité, tandis que l'occurrence se verrait indéniablement réduite du fait d'une gestion plus rigoureuse des articles de conditionnement tout au long de l'opération de conditionnement.

La faisabilité de toutes ces mesures correctives a été abordée en collaboration avec le personnel de conditionnement et de maintenance. Dans un premier temps, la mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés a été choisie par le site pour limiter le risque de contamination croisée au cours de l'opération de conditionnement, et ainsi répondre favorablement aux exigences des clients. La conception et la mise en place du système dans l'ensemble des ateliers de conditionnement pharmaceutique sont détaillées par la suite.

III. Mise en place d'une action corrective : la réconciliation des articles de conditionnement imprimés

III.1. Principe

Avant tout, afin de replacer cette pratique dans son contexte, il convient de rappeler le flux des articles de conditionnement imprimés au cours des opérations de conditionnement.

Le stockage des articles de conditionnement est assuré au paletier du magasin général. Lorsqu'un atelier commande des articles de conditionnement, ils sont transférés vers un stock avancé au sein de l'atelier. Au début des opérations de conditionnement, les articles de conditionnement imprimés livrés du magasin central à l'atelier sont amenés sur la ligne de conditionnement. Ils sont ensuite mis en œuvre sur la ligne proprement dite au fur et à mesure des besoins. Les articles de conditionnement peuvent ensuite être classés dans trois catégories selon leur devenir (figure 19) :

- ils entrent dans la composition des produits finis,
- ils sont détruits (déchets issus des réglages, de problèmes techniques sur la ligne, marquage des mentions variables non corrects, ...),
- ils sont mis en œuvre sur la ligne de conditionnement mais ne sont pas utilisés (étuis restants dans le magasin d'étuis de la ligne, notices restantes sur le rouleau monté sur la ligne). Ces articles de conditionnement sont ensuite retournés au magasin central pour y être stockés.

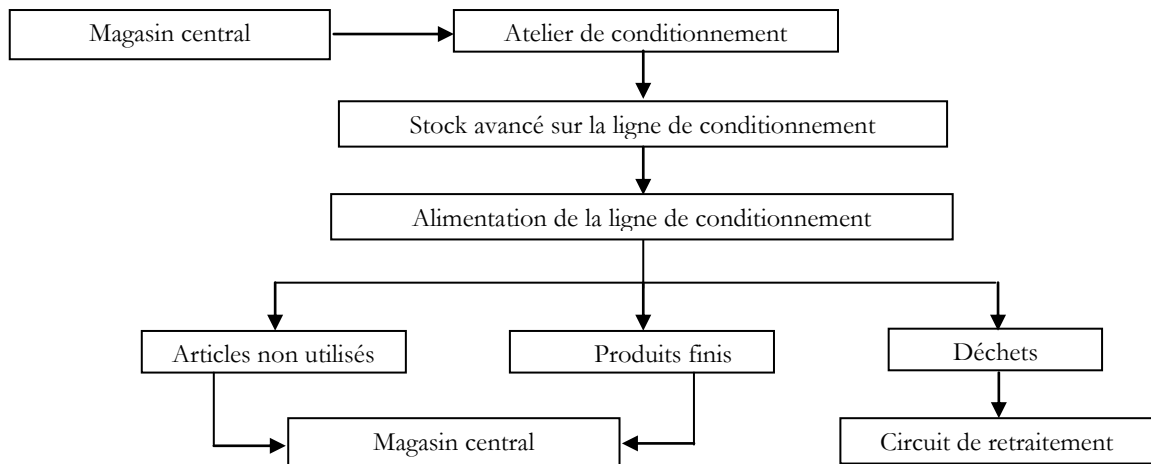
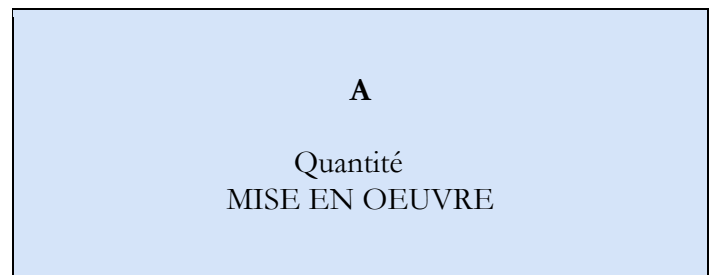


Figure 19 : Flux des articles de conditionnement imprimés au cours des opérations de conditionnement

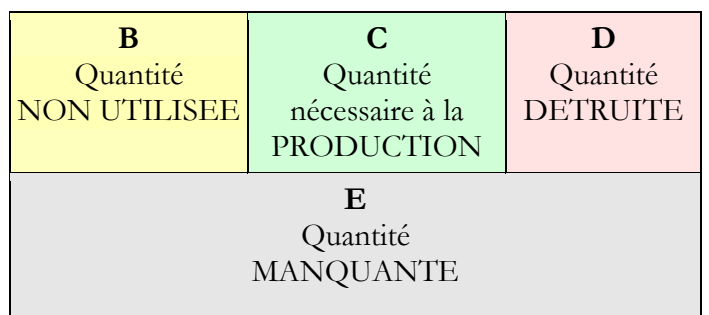
La réconciliation des articles de conditionnement est un système Qualité permettant, par mesure quantitative, de comparer la quantité d'articles de conditionnement mise en œuvre aux quantités produites, non utilisées et détruites connues en fin de production.

Ainsi, les quantités prises en compte peuvent être schématiquement représentées de la façon suivante :

La quantité d'articles mise en œuvre au cours de l'opération de conditionnement est totalisée en fin de production.



Sur la quantité totale mise en œuvre, une partie n'a pas été utilisée, une autre a servi à la production (produits finis, échantillons, articles joints au dossier de lot, ...) et une fraction a été détruite.



La réconciliation des quantités permet alors de connaître la quantité manquante d'articles de conditionnement. Celle-ci correspond à la fraction de la quantité mise en

œuvre qui n'a été ni utilisée pour la production, ni comptabilisée dans les pertes, et qui ne reste pas sur la ligne à la fin de l'opération de conditionnement :

$$\text{Quantité manquante (E)} = \text{Quantité mise en œuvre (A)} - \text{Quantité non utilisée (B)} - \text{Quantité nécessaire à la production (C)} - \text{Quantité détruite (D)}$$

Cette quantité manquante est ensuite rapportée à la quantité d'articles de conditionnement mise en œuvre afin de calculer le taux de réconciliation, qui doit être conforme à une norme prédéfinie :

$$\text{Taux de réconciliation} = \frac{\text{Quantité manquante (E)}}{\text{Quantité mise en œuvre (A)}}$$

L'objectif est donc de retrouver une quantité manquante et un taux de réconciliation nuls, puisque la somme des quantités utilisées pour la production, détruites et non utilisées doit en théorie correspondre à la quantité mise en œuvre.

Le principe fondamental d'un système de réconciliation des articles de conditionnement repose donc sur une comparaison de quantités. Il apparaît cependant très intéressant de le coupler avec un suivi de la traçabilité des numéros de lot des articles de conditionnement mis en œuvre.

III.2. Exigences réglementaires

Les référentiels Qualité (Bonnes Pratiques de Fabrication (30) et current Good Manufacturing Practice (31)), auxquels doit se conformer l'industrie pharmaceutique, précisent que toutes les dispositions doivent être prises pour assurer un risque nul de contamination croisée.

Ainsi, le chapitre 5, consacré à la production, des Bonnes Pratiques de Fabrication mentionne qu'une attention particulière doit être portée aux articles de conditionnement imprimés, notamment en réalisant la réconciliation des articles lors des opérations de conditionnement :

*“Checks on yields, and **reconciliation of quantities**, should be carried out as necessary to ensure that there are **no discrepancies outside acceptable limits.**”*

*“When setting up a programme for the **packaging operations**, **particular attention should be given to minimising the risk of cross-contamination, mix-ups or substitutions.**”*

*“Any significant or unusual discrepancy observed during reconciliation of the amount of bulk product and **printed packaging materials** and the number of units produced should be **investigated** and satisfactorily accounted for before release.” (30)*

Cependant, aucune précision n'est donnée quant aux modalités à suivre pour effectuer la réconciliation des articles de conditionnement imprimés, ni quelles sont les normes à adopter. Le choix de ces éléments revient donc aux industriels, mais il doit pouvoir être justifié.

III.3. Intérêts

La mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés présente de nombreux avantages à la fois qualitatifs et économiques.

III.3.a. Diminution du risque de contamination croisée

Comme il a déjà été précédemment mentionné, l'intérêt principal de la mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés est de réduire le risque de contamination croisée, au cours des opérations de conditionnement, en augmentant sa détectabilité. En effet, par comparaison des quantités produites, détruites et non utilisées avec la quantité d'articles mis en œuvre, une éventuelle contamination croisée est mise en évidence facilement par une quantité manquante importante et donc un taux de réconciliation en dehors de la norme prédéfinie.

Ainsi, une valeur en dehors des tolérances admises signifie que le conditionnement des produits finis n'a pas été fait avec les articles prévus, qu'il y a eu contamination croisée entre deux lignes (figure 20) :

Taux de réconciliation	Signification	Risque de contamination croisée
Inférieur à la norme (négatif)	Le nombre d'articles de conditionnement comptabilisés dans la production, les pertes et la quantité non utilisée est nettement supérieur à la quantité mise en œuvre.	Un contenant d'articles de conditionnement (carton d'étuis, rouleau de notices) a été pris sur une autre ligne.
Supérieur à la norme (positif)	La quantité mise en œuvre est nettement supérieure au nombre d'articles de conditionnement comptabilisés dans la production, les pertes et la quantité non utilisée.	Un contenant d'articles de conditionnement (carton d'étuis, rouleau de notices) a été amené sur une autre ligne.

Figure 20 : Signification du taux de réconciliation

III.3.b. Traçabilité des articles de conditionnement

Profitant de la mise en place sur les lignes d'un tel système de gestion des articles de conditionnement, le choix a été fait de le compléter en y intégrant la traçabilité du numéro de lot des articles. La connaissance du numéro de lot des articles de conditionnement constitue en effet un double intérêt puisqu'il fiabilise la consommation informatique des articles de conditionnement par les agents de maîtrise, et représente un atout pour mener une investigation en cas de contamination croisée avérée. La traçabilité des articles de conditionnement était déjà partiellement en place, mais son intégration au système de réconciliation mis en place a permis de l'améliorer.

III.3.c. Augmentation de la rigueur

Cependant, ces arguments qualitatifs ne sont pas les uniques enjeux de la mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement. En imposant une certaine rigueur tout au long des opérations de conditionnement, la mise en place d'un tel système présente des avantages tant sur le point économique que qualitatif.

La réconciliation des articles de conditionnement nécessite en effet une quantification au plus juste des quantités mises en œuvre, nécessaires à la production, non utilisées, et détruites. Elle assure ainsi une certaine rigueur du personnel, confronté à des actes très répétitifs, dans la gestion des articles de conditionnement imprimés. On peut

alors penser par exemple que la quantification des articles de conditionnement détruits aurait pour bénéfice indirect de limiter les déchets, puisque le personnel de conditionnement prend conscience des quantités d'articles de conditionnement détruites.

De plus, les quantités d'articles de conditionnement non utilisés en fin de production étant précisément comptabilisées, les stocks d'articles de conditionnement non utilisés (notamment les rendus d'articles de conditionnement au magasin) sont alors nettement plus justes et la gestion des stocks se voit fiabilisée.

III.3.d. Révision des modèles de conditionnement

Enfin, en chiffrant au mieux la quantité d'articles de conditionnement nécessaire à la production et celle détruite, la réconciliation des articles de conditionnement apporte de précieuses informations pour réviser les modèles de conditionnement. En effet, les modèles de conditionnement stipulent, pour chaque produit fini, la quantité d'articles de conditionnement nécessaire à la production d'une unité. Cette valeur tient compte de la quantité d'articles de conditionnement réellement présente dans le produit fini, mais aussi d'un certain pourcentage de perte propre au procédé de conditionnement, à l'équipement utilisé, ... C'est ce pourcentage de perte que la réconciliation nous permet alors de connaître avec plus de précision, en rapportant la quantité d'articles détruits à la quantité mise en œuvre.

III.4. Limites

Bien que la mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement apparaisse comme un moyen judicieux de réduire le risque de contamination croisée et de rationaliser la gestion des articles sur une ligne de conditionnement, cette méthode reste limitée par son imprécision.

D'une part, plusieurs sources d'approximations ne permettent pas de calculer la réconciliation des articles de conditionnement imprimés à l'unité près :

- la tolérance accordée aux fournisseurs d'articles de conditionnement sur la quantité des contenants (de 0,5 % à 1 %),
- le dénombrement approximatif des quantités d'articles de conditionnement non utilisées (en particulier ceux restant sur la ligne),

- la pesée des quantités détruites avec des balances peu précises (pesées à 50 g ou 100 g près)

Ainsi, même avec une gestion extrêmement rigoureuse des articles sur la ligne de conditionnement, le taux de réconciliation n'est qu'exceptionnellement nul. La norme sur le taux de réconciliation prend donc en compte une certaine tolérance autour de la valeur cible (zéro). L'imprécision pouvant être aussi bien en excès qu'en défaut, les valeurs extrêmes de la norme sont positives et négatives.

D'autre part, la mise en place d'un système de réconciliation, pouvait sembler superflue lorsqu'un contrôle systématique de l'identité des articles de conditionnement était effectif sur la ligne par lecture d'un code barres. Face à l'imprécision de la réconciliation, la détection de l'article de conditionnement (par lecture d'un code barres ou data matrix) assure elle un contrôle à 100 % et constitue donc une arme certaine contre le risque de contamination croisée. Cependant, comme il a été mentionné au cours de l'analyse du risque de contamination croisée, ce contrôle n'est pas fonctionnel sur toutes les lignes de conditionnement, ni pour tous les articles. La réconciliation apporte de plus une donnée supplémentaire : la traçabilité du numéro de lot.

III.5. Conception du système dans une unité pilote

III.5.a. Etat des lieux

A mon arrivée sur le site de FAMAR Lyon, la réconciliation des articles de conditionnement imprimés n'était pas réalisée dans la plupart des secteurs.

A l'exception d'une ligne de conditionnement de poudre, transférée dernièrement, les deux secteurs de conditionnement de formes sèches ne pratiquaient pas la réconciliation des articles de conditionnement.

Le secteur de conditionnement des sirops comptabilisait bien les quantités livrées et détruites. A partir de celles-ci et de la quantité produite, la quantité restante était calculée. Il ne s'agissait donc pas d'une réconciliation, puisque la quantité non utilisée était obtenue par différence, et supposait alors que la quantité manquante soit nulle.

Seul le secteur de conditionnement des crèmes réalisait une réconciliation des articles de conditionnement imprimés. Cependant, celle-ci était imprécise et aucune norme sur le taux de réconciliation n'était définie. De plus, les documents utilisés n'étaient pas gérés par

le système Qualité et il n'y avait pas de procédure décrivant les modalités de cette réconciliation.

L'ensemble des secteurs de conditionnement pharmaceutique étaient donc concernés par la mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés s'appliquant, dans un premier temps aux étuis, notices et tubes.

Bien que l'un des objectifs prioritaires était d'harmoniser le système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés à mettre en place, la phase de conception du système proprement dite s'est déroulée dans une seule unité de production. Cette restriction initiale permettait d'éviter la lourdeur d'un groupe de travail théorique et ainsi de pouvoir concevoir, directement avec le personnel de conditionnement, un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés répondant aux exigences des clients, tout en tenant compte de la réalité du terrain.

III.5.b. Choix de l'unité pilote

Le secteur de conditionnement de l'UP 2, unité de production de formes sèches (comprimés, sirops secs et poudres), a été désigné comme pilote pour mettre en place la réconciliation des articles de conditionnement imprimés. Ce choix présentait trois intérêts majeurs.

D'une part, le secteur de conditionnement de l'UP 2 bénéficie du savoir faire d'un des clients du site en matière de réconciliation, puisque la seule ligne de conditionnement de formes sèches sur laquelle la réconciliation n'a pas été abandonnée lors du transfert de production est implantée dans ce secteur. Cette pratique est gérée par le système Qualité et le choix de cet atelier comme pilote permettait donc d'éviter de se laisser influencer par les biais et lacunes des secteurs où la réconciliation était partiellement en place.

D'autre part, une partie du personnel de conditionnement de l'UP2 avait déjà pratiqué la réconciliation des articles de conditionnement dans des emplois antérieurs et représentait donc un atout majeur pour concevoir le système.

Enfin, répondant aux besoins de flexibilité et de réactivité qu'imposent les activités de sous-traitance, les ordres de conditionnement produits dans ce secteur peuvent parfois ne représenter que de très faibles quantités. Ces situations constituent alors les cas les plus défavorables pour réaliser la réconciliation des articles de conditionnement. En effet, en matière de réconciliation, les difficultés sont inversement liées à la taille de l'ordre de conditionnement : plus la quantité à conditionner est faible, plus la réconciliation représente un surplus de travail car elle est réalisée plus fréquemment, et plus l'impact des

imprécisions du système est significatif. La confrontation à ces contraintes dès la conception du système permettait donc de les prendre en compte tout de suite, et ainsi d'adopter une méthode à la fois la plus précise et la plus simple possible pour limiter la surcharge que pouvait constituer la réconciliation des articles de conditionnement fréquemment répétée. Une fois le système de réconciliation concluant dans ces circonstances contraignantes, son extension ne devrait être qu'une formalité.

Etant données les activités de conditionnement de l'UP2 (formes sèches), le système de réconciliation a été, dans un premier temps, conçu pour les étuis et les notices.

III.5.c. Définition des principes fondamentaux

Avant de réfléchir avec le personnel de conditionnement sur les modalités pratiques à adopter, quelques principes généraux du système de réconciliation à mettre en place ont été fixés.

∞ Responsabilités en matière de réconciliation

Depuis l'origine du projet, il apparaissait clairement que la réconciliation serait effectuée par le personnel de conditionnement, que ce soit sur ligne ou au cours d'opérations de conditionnement manuel.

Cette spécificité a alors été à prendre en compte en ce qui concerne les calculs à effectuer et le temps à consacrer à la réconciliation, afin de concevoir un système simple et ne nécessitant une durée que limitée. L'agent de maîtrise du secteur serait ensuite responsable de la vérification de la réconciliation.

∞ Fréquence de réalisation de la réconciliation

La réconciliation des articles de conditionnement étant mise en place dans un souci de sécurité du produit, il semble évident que ce doit être un élément constitutif du dossier de lot de conditionnement, et dont le résultat est à prendre en compte lors de la libération du lot. La réconciliation des articles de conditionnement doit donc être réalisée à la fin du conditionnement de chaque lot de produit semi-ouvré.

Cependant, au cours du conditionnement d'un lot de produit, plusieurs présentations différentes peuvent être produites. Les présentations correspondant la plupart du temps à des pays distincts, les articles de conditionnement changent entre le conditionnement de deux présentations pour un même lot de produit semi-ouvré. La réconciliation doit dans ce cas être effectuée à chaque changement d'étuis ou de notices.

Ainsi, la réconciliation des articles de conditionnement serait réalisée lors d'un changement :

- de présentation si les articles de conditionnement utilisés pour la présentation suivante sont différents,
- de lot de produit semi-ouverté,
- de produit, qui correspond à la fois à un changement de produit et de présentation.

∞ Tolérance admise sur le taux de réconciliation

Avant de fixer une norme sur le taux de réconciliation, il convient de replacer le projet dans son contexte et de rappeler que le système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés est mis en place dans le but de réduire le risque de contamination croisée. La définition d'un seuil critique pour le risque de contamination croisée apparaît alors comme non applicable. En effet, il ne s'agit pas là d'une donnée quantitative, qui peut se révéler critique au-delà d'une certaine valeur, mais bien d'une donnée qualitative qui répond à un système binaire : la contamination croisée est critique dès lors qu'elle est avérée.

Ainsi, le seuil critique fixé ne correspond pas dans ce cas à une tolérance sur le risque mais sur l'imprécision du moyen de surveillance mis en place. Comme il a été mentionné précédemment, le calcul du taux de réconciliation est jalonné de sources d'incertitudes. Une tolérance, en excès ou en défaut, est alors indispensable pour que la réconciliation ne devienne pas systématiquement un élément bloquant lors de la libération du lot, sans que la protection contre le risque de contamination ne soit remise en cause.

Pour connaître la tolérance sur le taux de réconciliation, et s'informer sur les pratiques adoptées, les autres sites français de production du groupe FAMAR ont été consultés. Cette démarche de benchmarking a permis de connaître les choix faits par chacun des trois sites autour de la gestion des articles de conditionnement. Sur l'un d'eux, la tolérance sur le taux de réconciliation est de $\pm 1,5 \%$ pour les étuis et $\pm 2,0 \%$ pour les notices. Une autre donnée a été apportée par la pratique adoptée chez un des clients du site et qui a été conservée lors du transfert de la ligne de conditionnement de poudre en flacons. La norme était dans ce cas fixée à 1% pour les étuis et les notices.

Suite à ces observations, le choix a été fait, dans un premier temps, de fixer la tolérance sur le taux de réconciliation à $\pm 1,5 \%$ en excès ou en défaut, aussi bien sur les notices que les étuis. Cette valeur serait ensuite confirmée ou infirmée au cours de la phase d'essais.

III.5.d. Rassemblement des données nécessaires

Dans un premier temps, parallèlement à la réflexion sur les modalités à adopter pour concevoir un système de réconciliation à la fois le plus simple et le plus fiable possible, une collecte des données nécessaires au calcul des quantités détruites et non utilisées a été réalisée.

∞ Poids des articles de conditionnement

Comme il a été précisé en énonçant le principe de la réconciliation, une quantification des articles de conditionnement détruits est nécessaire pour calculer le taux de réconciliation des articles de conditionnement. Ces quantités sont déterminées par pesée des déchets d'étuis et de notices. Le poids unitaire de chaque article de conditionnement est donc indispensable pour calculer le nombre d'articles détruits, à partir du poids total de déchets de conditionnement.

Devant la faible variation de poids des articles de conditionnement, constatée par pesée d'un échantillon de cent unités pour plusieurs étuis et notices, le choix a été fait d'utiliser le poids théorique figurant sur le plan de chaque type d'étuis ou de notices. Cette donnée a été fournie par le service de contrôle des articles de conditionnement.

Un même produit pouvant être conditionné sous plus d'une dizaine de présentations différentes, cette phase de collecte a constitué une charge de travail relativement importante puisque le poids d'un étui et d'une notice devait être connu pour toutes les présentations conditionnées à l'UP2 (annexe III).

∞ Quantité dans un contenant d'articles de conditionnement

La quantité d'articles de conditionnement restante à la fin de l'opération de conditionnement du lot ou de la présentation est un autre point à estimer le plus finement possible pour réaliser le calcul de réconciliation des articles de conditionnement.

En ce qui concerne les étuis, le dénombrement de la quantité restante, dans le magasin d'étuis de la ligne de conditionnement ou dans le carton incomplet, est calculé selon la contenance d'une rangée d'étuis dans le carton reçu du fournisseur. En effet, connaissant la quantité d'étuis dans une rangée du carton, le personnel de conditionnement est en mesure d'estimer approximativement la quantité d'étuis restants dans le magasin et dans le carton incomplet.

Pour les notices, deux modalités différentes ont été définies selon le type de notices utilisées sur la ligne. Pour les notices pré-pliées présentées en carton, l'estimation de la quantité restante dans le magasin de notices de la ligne de conditionnement et le carton incomplet s'est faite de la même façon que pour les étuis, c'est-à-dire en utilisant comme référence la quantité initiale dans une rangée du carton. Lorsque ce sont des notices en rouleaux, qui sont coupées et pliées sur la ligne simultanément à l'opération de conditionnement, l'estimation de la quantité restante sur le rouleau est devenue plus complexe.

Une table transmise par le fournisseur de notices était jusque là utilisée pour calculer la quantité de notices rendues sur un rouleau. Son principe était simple : connaissant, le diamètre du rouleau de notices et le format des notices, on pouvait en déduire la quantité de notices sur le rouleau. Cette table s'est avérée cependant très imprécise puisqu'elle était dépendante de la qualité de papier utilisée, et ne se basait pas sur une épaisseur de papier correcte. Le fournisseur a alors été contacté pour communiquer la table correspondant à la qualité de papier actuelle. Cependant, les données fournies se sont révélées toujours relativement imprécises par rapport aux quantités inscrites par le fabricant sur les rouleaux de notices. Le fournisseur ne calcule en effet pas la quantité de notices sur le rouleau par mesure du diamètre de celui-ci, mais chaque notice est comptabilisée grâce à une cellule au cours de la constitution de la bobine. Sa valeur est donc d'une plus grande fiabilité.

Pour se rapprocher au mieux de la valeur donnée par le fournisseur, une nouvelle table de contenance d'un rouleau de notices (annexe III) a été construite en tenant compte :

- du rayon externe r du mandrin de la bobine, estimé par une moyenne sur plusieurs rouleaux de notices (sa variation est faible),
- du rayon R de la bobine, et non du diamètre pour éviter d'avoir à démonter le rouleau de la ligne de conditionnement,
- de l'épaisseur e de papier, estimée sur les rouleaux complets à partir de la quantité théorique du fournisseur et du rayon du rouleau,
- de la longueur l d'une notice.

$$\Rightarrow \text{Nombre de spires de la bobine : } N = \frac{R - r}{e}$$

$$\Rightarrow \text{Nombre de notices sur le rouleau : } n = \frac{2 \times \pi \times (N \times r + \frac{N \times (N-1) \times e}{2})}{1}$$

Ne tenant pas compte de paramètres non mesurables à notre échelle, tels que la tension du papier, son humidité, ..., cette table reste approximative mais se révèle tout de même nettement plus fiable que celle utilisée jusque là.

III.6. Co-construction du système de réconciliation avec le personnel de conditionnement

Après définition des principes fondamentaux du système de réconciliation à concevoir et, en parallèle, collecte des informations nécessaires, des essais ont été menés sur les lignes de conditionnement en y impliquant le personnel. Cette période a alors été l'occasion de définir précisément les modalités à adopter pour alléger la réconciliation des étuis et des notices, en s'adaptant en pratique aux contraintes d'une ligne de conditionnement de formes sèches, afin d'obtenir plus facilement l'adhésion du personnel de conditionnement et donc de rendre le système plus pragmatique.

Ainsi, de nombreuses modifications concernant la façon de compter la quantité mise en œuvre ont été apportées au cours de ces essais.

Dans un premier temps, le choix a été fait de compter les étuis et les notices mis en œuvre palette par palette. Ceci impliquait alors, qu'à chaque fois qu'une palette était livrée sur la ligne, le manutentionnaire prévienne le personnel de conditionnement afin que celui-ci vérifie le numéro de lot et la quantité sur la palette livrée, avant de l'entamer, et inscrive ces informations sur la fiche de réconciliation. Or, dans le cas où le manutentionnaire oubliait de prévenir le personnel de conditionnement, ou mettait immédiatement des cartons d'étuis sur le rail d'alimentation de la ligne, il était possible que la quantité ne soit pas notée tout de suite et que le décompte de la quantité mise en œuvre devienne périlleux. De plus, une palette de rouleaux de notices pouvant être utilisée simultanément sur deux lignes, puisque certains produits conditionnés sont parfois constitués d'articles de conditionnement communs, ce système s'est avéré finalement non applicable.

Une seconde option a donc ensuite été envisagée. La quantité mise en œuvre a été comptée contenant par contenant, c'est-à-dire qu'à chaque fois qu'un carton d'étuis ou un rouleau de notices était entamé, la quantité contenue et le numéro de lot étaient notés sur la fiche de réconciliation. Cette méthode a très bien fonctionné pour les notices et a donc été celle adoptée définitivement. En ce qui concerne les étuis, la contenance d'un carton étant

plus faible que pour les notices, le nombre de cartons à inscrire était nettement plus important et le risque d'oubli d'autant multiplié. En cas d'oubli d'un carton, aucun moyen de double contrôle ne permettait de s'assurer qu'il avait bien été mis œuvre. Le dénombrement de la quantité mise en œuvre contenant par contenant a donc été conservé pour les notices, alors qu'une autre solution devait être trouvée pour les étuis.

Finalement, la quantité d'étuis mise en œuvre a bien été comptée palette par palette. Cependant, pour être certain de la quantité d'étuis mise en œuvre sans surcharger le personnel de conditionnement, le manutentionnaire colle, sur le premier carton d'étuis de la palette, l'étiquette qui accompagne la palette lors de son transfert du magasin général à l'atelier. Celle-ci est ensuite collée au dos de la fiche de réconciliation par le personnel de conditionnement lorsqu'il entame la palette. On dispose alors des informations nécessaires quant aux étuis mis en œuvre : la quantité et le numéro de lot, figurant sur l'étiquette. Cette modalité présente de plus l'avantage de calculer la réconciliation sur l'ensemble des articles de conditionnement entrés dans l'atelier et ainsi de couvrir plus largement le risque de contamination croisée. Enfin, en adoptant cette solution, un double contrôle est possible en cas d'oubli puisqu'une transaction dans le système informatique de gestion de production permet de retrouver précisément les palettes approvisionnées dans un atelier donné.

Par ailleurs, cette période d'essais a aussi été l'occasion de revoir la norme fixée plus ou moins arbitrairement lors de la définition des principes fondamentaux du système de réconciliation. La tolérance de $\pm 1,5$ % sur le taux de réconciliation des notices a été conservée. Par contre, une norme de $\pm 1,0$ % a été provisoirement adoptée sur le taux de réconciliation des étuis. Cette restriction se justifiait par le fait que la quantité mise en œuvre étant comptée par palette, elle pouvait s'avérer dans certains cas relativement importante alors que la quantité réellement consommée était restreinte (lorsque seulement quelques cartons d'étuis de la palette étaient utilisés). Or, le taux de réconciliation étant un ratio entre la quantité manquante et la quantité mise en œuvre, dans le cas où la quantité mise en œuvre était nettement supérieure à celle utilisée, la tolérance sur le taux de réconciliation devait être plus faible de façon à ce qu'en valeur absolue le nombre d'étuis manquants reste raisonnable.

Enfin, en ce qui concerne la forme, cette étape de co-construction avec le personnel de conditionnement a permis de créer des fiches de réconciliation claires et où les termes ont été choisis judicieusement pour être les plus significatifs possible (annexe II).

III.7. Généralisation des essais aux autres secteurs de conditionnement pharmaceutique

Une fois les essais de réconciliation des étuis et des notices concluant sur toutes les lignes de conditionnement de l'UP 2, il m'a été proposé d'étendre le système aux secteurs de conditionnement des sirops et des crèmes, et au deuxième secteur de conditionnement de formes sèches.

L'objectif de cette période d'extension des essais était triple. D'une part, elle devait permettre de s'assurer que les modalités choisies pour les étuis et les notices à l'UP2 étaient bien applicables dans les autres secteurs de conditionnement. D'autre part, ce devait aussi être l'occasion de créer la fiche de réconciliation des tubes au secteur crèmes. Enfin, elle garantissait dès le départ une harmonisation des pratiques et des documents dans les différents secteurs de conditionnement concernés.

III.7.a. Approche du personnel facilitée

Alors qu'il restait à convaincre et à rallier à ma cause des personnes qui n'avaient pas été impliquées dans la conception même du système, cette période a étonnamment été plus facile à gérer sur le plan relationnel que ce que l'on peut imaginer. Deux facteurs principaux expliquent probablement mon ressenti très positif.

D'une part, l'extension des essais de réconciliation n'a été envisagée qu'une fois le système « rodé » au sein de l'UP 2. La majeure partie des craintes du personnel face à la mise en place d'un système de réconciliation a donc déjà été prise en compte lors de la phase de conception, et les modalités adoptées en tiennent compte. Une première vague de contestations est alors évitée.

D'autre part, forte d'un système éprouvé et concluant depuis trois mois au sein de l'UP 2, mon argumentaire face aux éventuels réfractaires s'est avéré à cette période plus convaincant que lors de la phase de création, et les revendications du personnel de conditionnement m'étaient déjà familières.

III.7.b. Bilan des remaniements nécessaires

L'harmonisation du système de réconciliation a constitué la difficulté majeure de cette phase d'extension. Au-delà de quelques aménagements dans la forme des documents, les spécificités de chaque secteur de conditionnement ont certes été prises en compte, mais seules les modifications applicables dans l'ensemble des secteurs n'ont été conservées.

☞ Conditionnement des sirops

Ainsi, lors de l'application de la réconciliation au secteur sirops, les quantités minimales d'étuis et de notices comptées jusque là dans les quantités non utilisées ou produites se sont avérées négligeables. En effet, face à une quantité produite de l'ordre de 100 000 flacons, les quelques articles de conditionnement joints aux feuilles de contrôles en cours de conditionnement dans le dossier de lot, utilisés dans les prélèvements pour analyse ou échantillothèque, ou les notices qui restent dans le dispositif de découpe et de pliage sur la ligne de conditionnement, ne représentent qu'une quantité infime.

Cependant, si le choix était fait de ne pas prendre en compte ces quantités, il devait aussi s'appliquer aux autres secteurs de conditionnement, dans un souci constant d'homogénéité. La mesure de l'impact de cette alternative a alors été faite au secteur de conditionnement de l'UP 2, où les quantités mises en œuvre peuvent y être faibles. Si la négligence de ces quantités devait avoir un quelconque impact, il serait dans ces circonstances d'autant plus facile à déceler. Le fait de ne pas décompter ces articles de conditionnement a révélé en fait n'avoir aucune incidence sur le taux de réconciliation.

En supprimant le dénombrement de ces quantités, l'harmonisation a alors permis un allègement certain du système de réconciliation, tout en garantissant sa fiabilité.

☞ Conditionnement des formes pâteuses

En ce qui concerne le secteur crèmes, la pratique de la réconciliation était déjà partiellement en place. La volonté d'harmonisation impliquait cependant que les documents non gérés utilisés jusque là soient remplacés par ceux nouvellement conçus et que ce soit le personnel de conditionnement qui effectue le calcul final du taux de réconciliation. Quelques adaptations du personnel aux nouvelles modalités ont donc été nécessaires.

Cette extension de la réconciliation au secteur crèmes a également nécessité la création d'un document de réconciliation concernant les tubes (annexe II). Celui-ci est basé sur le même principe que pour les étuis : la quantité mise en œuvre est comptée par palette.

La seule différence réside dans le calcul de la quantité détruite puisqu'il est indispensable de compter les tubes vides détruits, mais également ceux pleins. En se référant à la tare des tubes vides calculée en début de conditionnement du lot, et la valeur moyenne de remplissage obtenue statistiquement en fin de conditionnement, il est alors possible de convertir le poids des fûts de tubes vides et pleins en unités détruites.

☞ Conditionnement des formes sèches (second secteur)

La généralisation de la réconciliation des articles de conditionnement imprimés au second secteur de conditionnement de formes sèches n'a pas engendré de grandes modifications sur la pratique déjà adoptée. En effet, les problématiques étaient très proches de celles du secteur de conditionnement de l'UP 2, voire même plus simples puisque les présentations conditionnées y sont pour la plupart de taille plus importante.

☞ Adoption d'une norme définitive

En étendant le champ d'application de la réconciliation des étuis et des notices, les derniers ajustements concernant la norme sur le taux de réconciliation ont pu être précisés. Ainsi, après l'adoption provisoire d'une norme à $\pm 1,0\%$ pour les étuis, justifiée par le fait que la quantité mise en œuvre comptée par palette pouvait être largement supérieure à la quantité réellement utilisée, c'est finalement une norme à $\pm 1,5\%$ qui est fixée sur le taux de réconciliation des étuis. Ce choix est argumenté par le fait que la quantité mise en œuvre, bien que comptée palette par palette, est généralement proche de celle utilisée en réalité. En rehaussant légèrement la tolérance sur le taux de réconciliation des étuis, le système ne devient pas bloquant du fait d'une norme trop restrictive et le risque alors encouru reste néanmoins pleinement acceptable, d'autant plus qu'un système de détection par lecture code barres est fonctionnel sur toutes les lignes de conditionnement. La norme de $\pm 1,5\%$ sur le taux de réconciliation des notices est quant à elle conservée.

III.8. Mise en place officielle

Après une phase de conception de trois mois au sein de l'UP2 puis environ deux mois d'essais généralisés à l'ensemble de la production pharmaceutique, les dernières difficultés ont été surmontées et le système de réconciliation des articles de

conditionnement imprimés était au point. L'heure était alors venue d'officialiser la mise en place du système.

III.8.a. Publication des documents

L'ensemble des documents relatifs au système de réconciliation (annexes I, II et III) a été rédigé au fur et à mesure des phases de conception et d'expérimentation avec la collaboration du personnel de conditionnement, des agents de maîtrise et du service de contrôle des articles de conditionnement.

Chaque ligne de conditionnement s'est ensuite vue attribuer un exemplaire de la procédure de réconciliation des articles de conditionnement imprimés, de la table de contenance d'un rouleau de notices et de la liste des poids des étuis et des notices utilisés au sein de l'atelier. En ce qui concerne les fiches de réconciliation, le choix a été fait de les stocker sur les lignes. Ceci présente l'avantage principal de pouvoir reporter directement la quantité d'articles de conditionnement restants sur la ligne, lors d'une réconciliation réalisée au moment d'un changement de lot de produit (les articles de conditionnement restent alors les mêmes pour le conditionnement du lot suivant s'il n'y a pas de changement de présentation), sans attendre de disposer du dossier de lot suivant.

III.8.b. Enregistrement de la formation du personnel

La publication de la procédure a impliqué l'enregistrement de la formation du personnel. Loin de s'avérer une formalité, comme on pourrait l'imaginer puisque l'ensemble du personnel de conditionnement réalisait la réconciliation des étuis et des notices depuis quelque temps, il s'agissait d'une véritable opportunité d'éclaircir d'éventuelles difficultés persistantes et surtout d'insister sur quelques points particuliers. Ainsi, le choix a été fait de mettre l'accent sur deux sujets.

D'une part, la mise en place du système ayant commencé par une phase d'essais, au cours de laquelle les fiches de réconciliation n'étaient pas systématiquement jointes au dossier de lot, le personnel n'a pas immédiatement pris l'habitude de renseigner ces documents proprement, comme devrait l'être tout document géré par le système Qualité. Un rappel a donc été fait sur la nécessité de raturer correctement, en datant et visant, en insistant sur le fait que l'erreur en elle-même n'est pas un problème, du moment qu'elle reste propre.

D'autre part, un paragraphe de la procédure portant sur l'investigation à mener en cas de taux de réconciliation hors norme a été expliqué précisément au personnel de conditionnement. Celui-ci regroupe, en deux temps, les éléments à vérifier devant un résultat non conforme. L'accent a été mis tout particulièrement sur la nécessité d'intervenir aussitôt la constatation de la valeur hors norme, de se référer à la procédure pour connaître la liste des éventuelles sources d'erreur à investiguer, et de communiquer avec l'agent de maîtrise. Le paragraphe a été construit en deux temps, pour que le personnel de conditionnement soit à l'initiative de vérifications simples (erreurs de calcul, dénombrement de la quantité restante, ...) avant que le relais ne soit pris par l'agent de maîtrise qui dispose, lui, d'outils complémentaires pour mener l'investigation.

IV. Revue de l'analyse du risque et bilan

Pour clôturer l'analyse menée concernant le risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés au cours de l'opération de conditionnement, une nouvelle cotation (figure 21) des causes du risque de contamination croisée liées aux méthodes est réalisée.

On peut alors mesurer la diminution du risque obtenue (par réduction de l'occurrence et augmentation de la détectabilité) après mise en place de l'action corrective choisie : la mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés, intégrant leur traçabilité.

Le critère de gravité (G), caractéristique intrinsèque de la cause probable, ne peut pas être impacté par la mise en place de cette action corrective. Par contre, du fait de la rigueur apportée dans la gestion des articles de conditionnement et leur traçabilité, la probabilité d'apparition (occurrence O) de ces causes est réduite au niveau « improbable » (niveau 2). Enfin, étant donné que la réconciliation et la traçabilité des articles de conditionnement imprimés ont été rendues systématiques par un contrôle imposé dans le procédé de conditionnement, la détectabilité (D) est nettement augmentée et pondère donc la criticité d'un facteur 2 (au lieu de 5). Ainsi, on constate que la criticité de ces deux causes probables du risque de contamination croisée des articles de conditionnement est nettement réduite : d'un facteur 3,75 pour la cause liée à la réconciliation hors norme, et d'un facteur 5 pour la cause liée à une traçabilité non satisfaisante.

Cause probable du risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés (famille « Méthode » des 5 M)	Avant mise en place des actions correctives				Après mise en place des actions correctives			
	G	O	D	C	G	O'	D'	C'
Réconciliation des articles de conditionnement imprimés hors normes	5	3	5	75	5	2	2	20
Traçabilité des articles de conditionnement imprimés non satisfaisante	1	4	5	20	1	2	2	4

Figure 21 : Réévaluation des causes du risque liées aux méthodes

Après quasiment un an de mise en place en routine du système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés dans l'ensemble des secteurs de conditionnement du site, un premier bilan peut en être tiré.

A ce jour, la réconciliation n'a pas permis de détecter une contamination croisée d'articles de conditionnement imprimés. Toutes les valeurs en dehors de la norme ont pu être expliquées par des investigations telles que celles définies dans la procédure (annexe I, paragraphe X). Néanmoins, les normes définies sur le taux de réconciliation se sont avérées bien adaptées aux opérations puisque le système n'est pas devenu de façon injustifiée un point bloquant lors de la libération des lots, tout en restant fiable quant à la maîtrise du risque.

Par ailleurs, au-delà de la réponse favorable apportée aux exigences des clients, la mise en place d'un tel système a permis d'augmenter nettement le niveau de rigueur dans la gestion globale des articles de conditionnement imprimés, en particulier en ce qui concerne les quantités non utilisées et rendues au magasin central.

Aujourd'hui, ce système s'intègre pleinement dans un grand projet du site pour l'année 2008 : la revalorisation des déchets. En effet, l'implantation du système de réconciliation a permis une meilleure prise de conscience des déchets générés par les opérations de conditionnement et leur tri. Le pas à franchir pour leur revalorisation est alors nettement facilité.

Conclusion

Face à la problématique de gestion du risque de contamination croisée des articles de conditionnement, j'ai choisi de rapprocher la mission que l'on me confiait - la mise en place de la réconciliation des articles de conditionnement imprimés - des principes de l'ICH Q9, et ainsi de confirmer le choix fait par le site dans une double démarche d'amélioration continue et de satisfaction des exigences clients. L'analyse de risque proposée est alors inspirée des outils de management du risque Qualité défini dans l'ICH Q9, sans se calquer sur un précisement, mais reprend néanmoins toutes les phases du management du risque Qualité décrites dans le guideline.

Dans un premier temps, la phase d'initiation du management du risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés a pris forme à la fois du fait de la demande client et de la volonté du site d'améliorer sans cesse ses systèmes Qualité. Elle s'est matérialisée par la mission qui m'était confiée.

Ensuite, l'étude du risque s'est bien déroulée en trois phases successives :

- l'identification, par la description des produits concernés et la construction du diagramme des opérations de production, qui ont permis d'identifier le risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés au cours des opérations de conditionnement,

- l'analyse du risque, en tant que tel, a pu être menée grâce à la construction d'un diagramme d'Ishikawa, au travers duquel les causes potentielles du risque identifié à l'étape précédente ont été inventoriées,

- les facteurs du risque ont ensuite été évalués par cotation des critères de gravité, détectabilité et occurrence, de façon à calculer un facteur relatif de criticité permettant d'identifier les causes prioritaires à traiter pour maîtriser le risque.

Une fois ces causes prioritaires mises en exergue, l'étape de maîtrise du risque a pu être franchie grâce à la mise en place d'une des actions correctives identifiées : la création d'un système de réconciliation et de traçabilité des articles de conditionnement imprimés.

Indispensable à l'implantation de cette action corrective, la communication sur le risque s'est faite tout au long de la conception du système avec le personnel de

conditionnement, mais aussi en fin de phase d'essai par la création de la documentation associée (procédure et fiches de suivi – annexes I, II et III) et la formation du personnel.

Enfin, une fois cette action de maîtrise du risque mise en place, l'analyse du risque a été revue de façon à prendre en considération dans la cotation des facteurs du risque les améliorations apportées en terme de détectabilité et d'occurrence. Néanmoins, toutes les actions correctives identifiées n'ont pas été mises en œuvre. La réévaluation du risque n'a donc pu être que partielle. Elle pourra être complétée à l'issue de la mise en œuvre d'autres actions correctives, en particulier celles concernant le vide de ligne et la documentation associée, qui doit faire l'objet d'un groupe de travail en 2008.

Sans faire appel à un expert du management du risque, l'application de cette démarche semble donc être à la portée de tout site pharmaceutique, appuyée par les données de l'ICH Q9 et la constitution d'une équipe pluridisciplinaire recouvrant les domaines de compétences nécessaires. Cette implantation s'avère d'autant plus facilitée si la méthode est formalisée lors des premiers cas de risques traités au sein de l'entreprise, par le service Assurance Qualité par exemple, de façon à pouvoir servir de base aux études ultérieures.

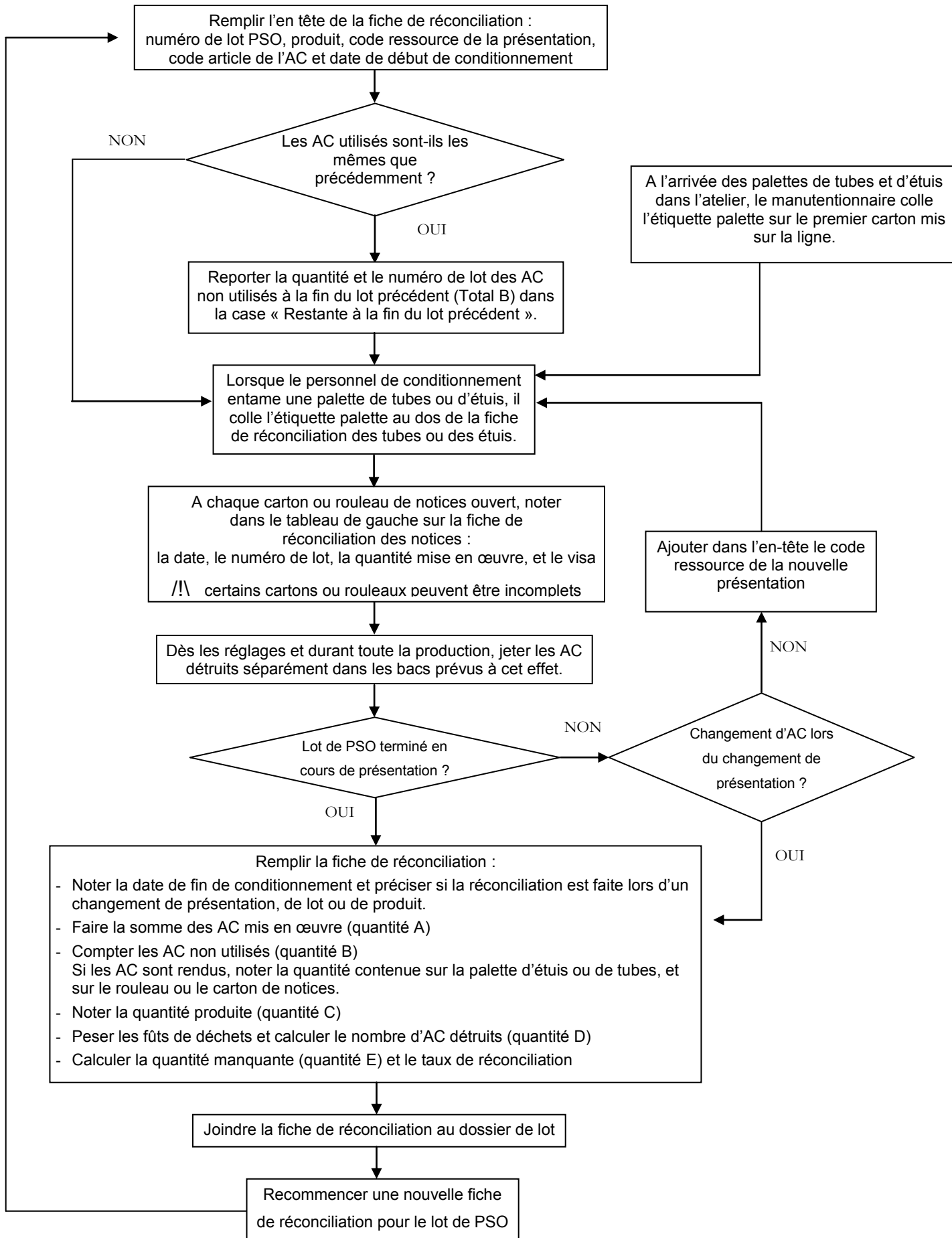
Annexes



ANNEXE I

Procédure de réconciliation des articles de
conditionnement imprimés

IX. CONTENU DE LA PROCEDURE



9.1 A l'arrivée des AC dans l'atelier

Pour les palettes d'étuis et de tubes, le manutentionnaire défilme la palette et colle l'étiquette palette, sur laquelle figure la quantité totale d'AC, sur le premier carton qui sera mis sur la ligne.

Dans le cas particulier des étuis repiqués, l'étiquette palette est collée par le personnel de repiquage. La quantité y est éventuellement corrigée à la main.

9.2 En début de conditionnement de la présentation ou du lot

❶ Le personnel de conditionnement commence à remplir la fiche de réconciliation en y indiquant :

- le numéro de lot de PSO
- le nom du produit
- le code ressource de la présentation
- le code article des AC
- la date de début de conditionnement du lot pour la présentation concernée.

❷ Dans le cas où le conditionnement de la présentation a débuté avec un autre lot de PSO et donc qu'une première réconciliation en fin de lot a déjà été faite, ⇒ la quantité et le numéro de lot des AC restants à la fin du conditionnement du lot précédent (Total B) sont reportés dans la case « Restante à la fin du lot précédent ».

9.3 Tout au long du conditionnement de la présentation ou du lot

❶ Les AC détruits sont jetés séparément des autres déchets dans des bacs prévus à cet effet.

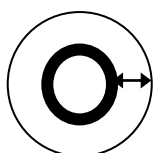
Pour les notices, débobiner les fins de rouleaux et jeter les mandrins avec les déchets divers.

❷ A chaque fois que le personnel de conditionnement ouvre un carton ou un rouleau de notices, il note dans le tableau de gauche sur la fiche de réconciliation des notices :

- la date d'ouverture
- le numéro de lot des AC (numéro de lot interne à Famar, et non celui du fournisseur)
- la quantité d'AC dans le carton ou sur le rouleau
- son visa

/!\ Certains cartons ou rouleaux peuvent être incomplets : noter la quantité réellement contenue.

Dans le cas où un rouleau de notices est incomplet, mesurer l'épaisseur de papier (sans le mandrin, voir schéma ci-contre) et se référer à la table de contenance d'un rouleau de notices (AC-LI-009-a) pour connaître la quantité de notices réellement mise en œuvre.



③ A chaque fois qu'une palette d'étuis ou de tubes est entamée, le personnel de conditionnement colle, au dos de la fiche de réconciliation des étuis ou des tubes, l'étiquette palette collée par le manutentionnaire sur le premier carton d'étuis ou de tubes.

9.4 En fin de conditionnement de la présentation ou du lot

① Dans le cas où les AC sont conservés pour la présentation suivante et que le lot de PSO ne change pas, la réconciliation des AC n'est pas faite. Le code ressource de la nouvelle présentation est ajouté dans l'en tête de la fiche déjà commencée et celle-ci est conservée pour la présentation suivante.

② Dans les autres cas (fin de lot de PSO, changement d'AC), la fiche de réconciliation est remplie selon les indications figurant en annexe.

③ Le personnel de conditionnement indique dans la partie supérieure de la fiche de réconciliation :

- la date de fin de conditionnement
- si la réconciliation est faite lors d'un changement de présentation, de lot ou de produit.

④ La fiche de réconciliation est jointe au dossier de lot.

Remarque : Les quantités négligeables d'AC (prélèvements pour analyse et échantillothèque, AC joints au dossier de lot, notices restantes dans la Rotanotice) ne sont pas prises en compte dans le calcul du taux de réconciliation.

X. INVESTIGATION EN CAS DE TAUX DE RECONCILIATION HORS NORMES

① Dans le cas où le taux de réconciliation est hors normes, le personnel de conditionnement procède **aussitôt** à une vérification de la réconciliation :

- refaire les calculs
- recompter la quantité mise en œuvre
- recompter les AC non utilisés (pour les notices, s'assurer par exemple que le mandrin n'est pas pris en compte dans la mesure, que la correspondance avec la table a été faite correctement, ...)
- vérifier la quantité produite (penser par exemple à compter tous les OP d'une même présentation conditionnés avec le même lot de PSO, à ne prendre en compte que la quantité de l'OP conditionnée avec le lot de PSO terminé s'il y a eu changement de lot de PSO en cours d'OP, ...)
- repeser les déchets et vérifier que la tare a bien été soustraite pour calculer le nombre d'AC détruits

② Si ces vérifications n'aboutissent pas à une résolution du problème, une investigation plus approfondie est faite avec l'aide de l'agent de maîtrise :

Nature de la quantité manquante E ou du taux de réconciliation	Action	Moyens pouvant être utilisés pour l'investigation
Taux de réconciliation hors norme pour tous les AC	Vérifier la quantité produite	Fiche de livraison au magasin
	Si les prélèvements ont été plus nombreux qu'habituellement (lots de validation, essais de stabilité, ...), les inclure dans « Total C : Production »	Procédé de conditionnement
E correspond environ à la quantité d'un rouleau de notices	Vérifier que tous les rouleaux de notices ont été notés sur la fiche de réconciliation et que les quantités sont correctes	Fiches de contrôles en cours de conditionnement (étiquettes fournisseur des rouleaux de notices collées au dos) Fiches utilisées en cas de marche dégradée (pour les notices pliées au secteur crèmes)
E correspond environ à la quantité d'une palette d'étuis ou de tubes	Vérifier le numéro et les quantités des palettes d'étuis ou de tubes reçues dans l'atelier	Transaction LT24 dans SAP
Autre	Vérifier par pesée la quantité restante sur le rouleau de notices	Peser le rouleau, soustraire le poids d'un mandrin (215 g pour un mandrin en carton) et diviser par le poids d'une notice
	Vérifier que la quantité restante à la fin du lot précédent a été correctement reportée	Fiche de réconciliation à la fin du lot précédent
	Vérifier le poids unitaire de l'AC	Peser un échantillon de 10 AC

③ Dans le cas où le taux de réconciliation est toujours hors normes après cette investigation, une déclaration d'anomalie est faite par l'agent de maîtrise.

Réconciliation des étuis

A : QUANTITE MISE EN OEUVRE
étuis restants à la fin du lot précédent (Total B de la fiche utilisée pour faire la réconciliation sur le lot précédent) + somme des quantités inscrites sur les étiquettes palette collées au dos de la fiche de réconciliation
B : QUANTITE NON UTILISEE
étuis restants dans le magasin + étuis dans le carton incomplet + étuis dans les cartons complets /!\ ne compter les cartons restants que sur la palette <u>entamée</u>
C : PRODUCTION
total des produits finis
D : PERTES
poids des étuis détruits = poids des étuis et du contenant - tare du contenant nombre d'étuis détruits = <u>poids total des étuis détruits</u> poids d'un étui (arrondir le nombre d'étuis détruits à l'unité)
E : QUANTITE MANQUANTE
$E = A - B - C - D$
TAUX DE RECONCILIATION
$E \div A \times 100$ (arrondir à un chiffre après la virgule)

Pour connaître le poids d'un étui, se référer aux listes :

- AC-LI-005-a : Poids des étuis et des notices utilisés à l'UP1
- AC-LI-006-a : Poids des étuis et des notices utilisés à l'UP2
- AC-LI-007-a : Poids des étuis et des notices utilisés à l'UP3 - secteur sirops
- AC-LI-008-a : Poids des étuis et des notices utilisés à l'UP3 - secteur crèmes

Réconciliation des tubes

A : QUANTITE MISE EN OEUVRE
tubes restants à la fin du lot précédent (Total B de la fiche utilisée pour faire la réconciliation sur le lot précédent) + somme des quantités inscrites sur les étiquettes palette collées au dos de la fiche de réconciliation
B : QUANTITE NON UTILISEE
tubes restants dans le magasin + tubes dans le carton incomplet + tubes dans les cartons complets /!\ ne compter les cartons restants que sur la palette <u>entamée</u>
C : PRODUCTION
total des produits finis
D : Pertes
poids d'un tube vide : prendre la valeur sur le ticket de tare joint au dossier de lot ou sur la fiche PC-LI-076-a (pour la ligne Comadis) poids d'un tube plein : poids d'un tube vide + poids du produit figurant sur le ticket de remplissage joint au dossier de lot poids des tubes = poids des tubes et du contenant - tare du contenant nombre de tubes = $\frac{\text{poids total des tubes}}{\text{poids d'un tube}}$ \Rightarrow Total D = nombre de tubes vides + nombre de tubes pleins (arrondir le nombre de tubes détruits à l'unité)
E : QUANTITE MANQUANTE
$E = A - B - C - D$
TAUX DE RECONCILIATION
$E \div A \times 100$ (arrondir à un chiffre après la virgule)

Réconciliation des notices

A : QUANTITE MISE EN OEUVRE
notices restantes à la fin du lot précédent (Total B de la fiche utilisée pour faire la réconciliation sur le lot précédent) + somme des rouleaux ou cartons inscrits dans le tableau de gauche de la fiche de réconciliation « Rouleaux ou cartons mis en œuvre »
B : QUANTITE NON UTILISEE
notices en réserve + notices dans le carton incomplet ou sur le rouleau incomplet (pour les rouleaux, mesurer l'épaisseur de papier et se référer à la table AC-LI-009-a) /!\ ne pas compter les cartons ou rouleaux restants sur la palette
C : PRODUCTION
total des produits finis
D : PERTES
poids des notices détruites = poids des notices et du contenant - tare du contenant nombre de notices détruites = $\frac{\text{poids total des notices détruites}}{\text{poids d'une notice}}$ (arrondir le nombre de notices détruites à l'unité)
E : QUANTITE MANQUANTE
$E = A - B - C - D$
TAUX DE RECONCILIATION
$E \div A \times 100$ (arrondir à un chiffre après la virgule)

Pour connaître le poids d'une notice, se référer aux listes :

- AC-LI-005-a : Poids des étuis et des notices utilisés à l'UP1
- AC-LI-006-a : Poids des étuis et des notices utilisés à l'UP2
- AC-LI-007-a : Poids des étuis et des notices utilisés à l'UP3 - secteur sirops
- AC-LI-008-a : Poids des étuis et des notices utilisés à l'UP3 - secteur crèmes



ANNEXE II

Fiches de réconciliation des étuis, des notices
et des tubes

RECONCILIATION DES ETUIS			1/1	
DATE APPLICATION :	DATE RÉVISION :	Codification : CC-FI-059-a	Exemp	AQ-DO-145
Rédigée par : L. RABAUD STAGIAIRE DATE : SIGNATURE : XXXXXXX RESPONSABLE UP2 DATE : SIGNATURE :		Vérifiée par : XXXXXXX RESPONSABLE UP3 DATE : SIGNATURE :		Approuvée par : XXXXXXX RESPONSABLE QUALITÉ DATE : SIGNATURE :
N° lot PSO :	Produit :	Code ressource (présentation) :	Code article (étuis) :	
Date de début de conditionnement :	Date de fin de conditionnement :	Changement de : <input type="checkbox"/> présentation <input type="checkbox"/> lot <input type="checkbox"/> produit		

A : QUANTITE MISE EN OEUVRE		
	Quantité	TOTAL A
Restante à la fin du lot précédent n° lot étuis :		
Somme des quantités sur les palettes d'étuis		
B : QUANTITE NON UTILISEE		
	Quantité	TOTAL B
Etuis dans le magasin et en réserve		
Etuis dans le carton incomplet		
Etuis dans les cartons complets		
C : PRODUCTION		
TOTAL C		
D : PERTES		
Poids total des étuis détruits a =g	Poids d'un étui b =g	TOTAL D : nombre d'étuis détruits = a ÷ b
E : QUANTITE MANQUANTE		
A - B - C - D =		
TAUX DE RECONCILIATION (-1,5 % < norme < +1,5 %)		
E ÷ A x 100 =		Visa
Si taux de réconciliation hors normes, faire une investigation tout de suite .		

Poids des étuis détruits			
Poids du fût	- Tare	=	Poids net
	-	=g
	-	=g
	-	=g
	-	=g
	-	=g

Vérification par la personne autorisée le//	Visa :
Observations :	

RECONCILIATION DES NOTICES				1/1	
DATE APPLICATION :	DATE RÉVISION :	Codification : CC-FI-060-a	Exemp	AQ-DO-145	
Rédigée par : L. RABAUD STAGIAIRE DATE : XXXXXX RESPONSABLE UP2 DATE :		Vérifiée par : XXXXXX RESPONSABLE UP3 DATE : SIGNATURE :		Approuvée par : XXXXXX RESPONSABLE QUALITÉ DATE : SIGNATURE :	
N° lot PSO :	Produit :	Code ressource (présentation) :	Code article (notices) :		
Date de début de conditionnement :		Date de fin de conditionnement :		Changement de : <input type="checkbox"/> présentation <input type="checkbox"/> lot <input type="checkbox"/> produit	

Rouleaux ou cartons mis en œuvre				
Date	N° lot	Quantité	Visa	
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				

Poids des notices détruites				
Poids du fût	-	Tare	=	Poids net
	-		= g
	-		= g
	-		= g
	-		= g

A : QUANTITE MISE EN OEUVRE		
	Quantité	TOTAL A
Restante à la fin du lot précédent n° lot notices :		
Somme des quantités sur les rouleaux ou dans les cartons mis en oeuvre		
B : QUANTITE NON UTILISEE		
	Quantité	TOTAL B
Notices en réserve		
Notices sur le rouleau ou dans le carton incomplet		
C : PRODUCTION		
TOTAL C		
D : PERTES		
Poids total des notices détruites a =g	Poids d'une notice b =g	TOTAL D : nombre de notices détruites = a ÷ b
E : QUANTITE MANQUANTE		
A - B - C - D =		
TAUX DE RECONCILIATION (-1,5 % < norme < +1,5 %)		
E ÷ A x 100 =		Visa
Si taux de réconciliation hors normes, faire une investigation tout de suite .		

Vérification par la personne autorisée le/...../.....	Visa :
Observations :	

RECONCILIATION DES TUBES			1/1	
DATE APPLICATION :	DATE RÉVISION :	Codification : PC-FI-076-a	Exemp	AQ-DO-145
Rédigée par : L. RABAUD STAGIAIRE DATE : XXXXXXXX RESPONSABLE UP2 DATE :		Vérifiée par : XXXXXXXX RESPONSABLE UP3 DATE : SIGNATURE :		Approuvée par : XXXXXXXX RESPONSABLE QUALITÉ DATE : SIGNATURE :
N° lot PSO :	Produit :	Code ressource (présentation) :	Code article (tubes) :	
Date de début de conditionnement :	Date de fin de conditionnement :	Changement de : <input type="checkbox"/> présentation <input type="checkbox"/> lot <input type="checkbox"/> produit		

Poids des tubes vides détruits			
Poids du fût	- Tare	=	Poids net
		=g
		=g
		=g
		=g
		=g
Poids des tubes pleins détruits			
Poids du fût	- Tare	=	Poids net
		=g
		=g
		=g
		=g
		=g

A : QUANTITE MISE EN OEUVRE		
	Quantité	TOTAL A
Restante à la fin du lot précédent n° lot tubes :		
Somme des quantités sur les palettes de tubes		
B : QUANTITE NON UTILISEE		
	Quantité	TOTAL B
Tubes dans le magasin		
Tubes dans le carton incomplet		
Tubes sur la palette		
C : PRODUCTION		
TOTAL C		
D : PERTES		
Poids total des tubes vides détruits c =g	Poids d'un tube vide d =g	Nombre de tubes vides détruits = c ÷ d D ₁ =
Poids total des tubes pleins détruits e =g	Poids d'un tube plein (poids du tube vide + poids du produit) f =g	Nombre de tubes pleins détruits = e ÷ f D ₂ =
TOTAL D = D₁ + D₂		
E : QUANTITE MANQUANTE		
A - B - C - D =		
TAUX DE RECONCILIATION (-1,5 % < norme < +1,5 %)		
E ÷ A x 100 =		Visa
Si taux de réconciliation hors normes, faire une investigation tout de suite .		

Vérification par la personne autorisée le//	Visa :
Observations :	

ANNEXE III

Documents annexes nécessaires à la réconciliation
des articles de conditionnement imprimés

POIDS DES ETUIS ET DES NOTICES UTILISES A L'UP 2			1/1	
DATE APPLICATION :	DATE RÉVISION :	Codification : AC-LI-006-a	Exemp	AQ-DO-145
Rédigée par : L. RABAUD STAGIAIRE DATE : SIGNATURE : XXXXXXX CONTRÔLE DES AC DATE : SIGNATURE :		Vérifiée par : XXXXXXX CONTRÔLE DES AC DATE : SIGNATURE : XXXXXXX RESPONSABLE UP2 DATE : SIGNATURE :		Approuvée par : XXXXXXX RESPONSABLE QUALITÉ DATE : SIGNATURE :

Produit	Dosage	Présentation	Pays	Poids d'un étui (g)	Poids d'une notice (g)
xxxxxxx		15g	xxxxxxx	4,9	0,92
xxxxxxx	2	50 cp	xxxxxxx	5,75	0,82
xxxxxxx		10 cp	xxxxxxx	4,13	1,65
xxxxxxx	300	30 cp	xxxxxxx	5,75	0,82
xxxxxxx	300	30 cp	xxxxxxx	5,75	0,82
xxxxxxx	100	20 cp	xxxxxxx	4,13	1,65
xxxxxxx	500	4 cp	xxxxxxx	4,13	2,22
xxxxxxx	250	20 cp	xxxxxxx	4,13	2,97
xxxxxxx	250	20 cp	xxxxxxx	4,13	1,65
xxxxxxx	250	20 cp	xxxxxxx	4,13	2,98
xxxxxxx	250	20 cp	xxxxxxx	4,13	2,22
xxxxxxx	500	14 cp	xxxxxxx	5,75	1,65
xxxxxxx	500	14 cp	xxxxxxx	5,75	2,22
xxxxxxx	500	4 cp	xxxxxxx	4,13	1,65
xxxxxxx	500	4 cp	xxxxxxx	4,13	2,98
xxxxxxx	10	80 cp	xxxxxxx	2,80	1,65
xxxxxxx	50	30 cp	xxxxxxx	2,80	1,65
xxxxxxx	500	20 cp	xxxxxxx	4,13	1,65
xxxxxxx	1000	10 cp	xxxxxxx	5,00	1,65
xxxxxxx	125	100 ml	xxxxxxx	14,49	2,22
xxxxxxx	250	100 ml	xxxxxxx	14,49	2,22
xxxxxxx	500	100 ml	xxxxxxx	14,49	2,22
xxxxxxx	100	30 cp	xxxxxxx	4,13	0,82
xxxxxxx	25	50 cp	xxxxxxx	3,25	1,65
xxxxxxx	100	30 cp	xxxxxxx	4,50	2,22
xxxxxxx	100	30 cp	xxxxxxx	4,50	1,65
xxxxxxx		20g	xxxxxxx	4,9	0,92
xxxxxxx	25	50 cp	xxxxxxx	3,25	1,65

CONTENANCE D'UN ROULEAU DE NOTICES							1/1					
DATE APPLICATION :			DATE RÉVISION :			Codification : AC-LI-009-a		Exemp		AQ-DO-145		
Rédigée par : L. RABAUD STAGIAIRE DATE : SIGNATURE : XXXXXXX CONTRÔLE DES AC DATE : SIGNATURE :				Vérifiée par : XXXXXXX CONTRÔLE DES AC DATE : SIGNATURE : XXXXXXX RESPONSABLE UP2 DATE : SIGNATURE :				Approuvée par : XXXXXXX RESPONSABLE QUALITÉ DATE : SIGNATURE :				
Épaisseur de papier (cm)	Simple			Doubles collées		Épaisseur de papier (cm)	Simple			Doubles collées		
	105	157	210	157	210		105	157	210	157	210	
1	487	325	243	185	139	5,3	3723	2490	1862	1418	1060	
1,1	541	362	270	206	154	5,4	3821	2555	1910	1455	1088	
1,2	596	399	298	227	170	5,5	3919	2621	1960	1493	1116	
1,3	652	436	326	248	186	5,6	4018	2687	2009	1531	1144	
1,4	709	474	355	270	202	5,7	4119	2755	2059	1569	1173	
1,5	768	513	384	292	219	5,8	4220	2822	2110	1608	1202	
1,6	827	553	413	315	235	5,9	4323	2891	2161	1647	1231	
1,7	887	593	444	338	253	6	4426	2960	2213	1686	1261	
1,8	948	634	474	361	270	6,1	4530	3030	2265	1726	1290	
1,9	1010	676	505	385	288	6,2	4636	3100	2318	1766	1320	
2	1074	718	537	409	306	6,3	4742	3171	2371	1807	1351	
2,1	1138	761	569	433	324	6,4	4850	3243	2425	1847	1381	
2,2	1203	805	602	458	343	6,5	4958	3316	2479	1889	1412	
2,3	1269	849	635	484	361	6,6	5067	3389	2534	1930	1443	
2,4	1337	894	668	509	381	6,7	5178	3463	2589	1973	1475	
2,5	1405	940	702	535	400	6,8	5289	3537	2645	2015	1506	
2,6	1474	986	737	562	420	6,9	5402	3613	2701	2058	1538	
2,7	1544	1033	772	588	440	7	5515	3688	2758	2101	1571	
2,8	1616	1081	808	615	460	7,1	5629	3765	2815	2145	1603	
2,9	1688	1129	844	643	481	7,2	5745	3842	2872	2189	1636	
3	1761	1178	881	671	502	7,3	5861	3920	2931	2233	1669	
3,1	1835	1228	918	699	523	7,4	5979	3999	2989	2278	1703	
3,2	1911	1278	955	728	544	7,5	6097	4078	3049	2323	1737	
3,3	1987	1329	993	757	566	7,6	6217	4158	3108	2368	1771	
3,4	2064	1381	1032	786	588	7,7	6337	4238	3169	2414	1805	
3,5	2143	1433	1071	816	610	7,8	6459	4319	3229	2460	1840	
3,6	2222	1486	1111	846	633	7,9	6581	4401	3291	2507	1874	
3,7	2302	1540	1151	877	656	8	6704	4484	3352	2554	1910	
3,8	2383	1594	1192	908	679	8,1	6829	4567	3414	2602	1945	
3,9	2466	1649	1233	939	702	8,2	6954	4651	3477	2649	1981	
4	2549	1705	1275	971	726	8,3	7081	4736	3540	2698	2017	
4,1	2633	1761	1317	1003	750	8,4	7208	4821	3604	2746	2053	
4,2	2719	1818	1359	1036	774	8,5	7337	4907	3668	2795	2090	
4,3	2805	1876	1402	1069	799	8,6	7466	4993	3733	2844	2127	
4,4	2892	1934	1446	1102	824	8,7	7597	5081	3798	2894	2164	
4,5	2981	1993	1490	1135	849	8,8	7728	5169	3864	2944	2201	
4,6	3070	2053	1535	1169	874	8,9	7861	5257	3930	2995	2239	
4,7	3160	2114	1580	1204	900	9	7994	5347	3997	3046	2277	
4,8	3252	2175	1626	1239	926	9,1	8129	5437	4064	3097	2315	
4,9	3344	2236	1672	1274	952	9,2	8264	5527	4132	3149	2354	
5	3437	2299	1719	1309	979	9,3	8401	5618	4200	3201	2393	
5,1	3532	2362	1766	1345	1006	9,4	8538	5710	4269	3253	2432	
5,2	3627	2426	1813	1382	1033	9,5	8677	5803	4338	3306	2471	

Bibliographie

1. www.ich.org
2. *ICH Q9 "Quality Risk Management" - An Industry View*, Peter H. Gouch, Eli Lilly and Company, 22 nov. 2004.
3. *ICH Q9 Quality Risk Management*, European Medicine Agency, Londres, 19 janv 2006.
4. *ISO/IEC Guide 51:1999 : Aspects liés à la sécurité - Principes directeurs pour les inclure dans les normes.*
5. www.previnfo.net
6. *ISO 8402:1994 : Management de la qualité et assurance de la qualité – Vocabulaire.*
7. *Mise en place d'un système de management de la qualité dans un laboratoire hospitalier de pharmacie galénique. Application à la pharmacie de l'Hopital Edouard Herriot (HCL) selon la méthode AMDEC*, A.L. Briennon, Thèse d'exercice Pharmacie , Lyon I, fev 2008.
8. *ICH Q9 : Quality Risk Management – CDER Advisory Committee for Pharmaceutical Science (ACPS)*, G. Claycamp, Rockville, 5 et 6 oct 2006.
9. *Gestion des risques de l'entreprise*, B. Barthélémy, J. Quibel, Techniques de l'Ingénieur, AG 1100, avril 2000.
10. *Quality Risk Management - Frequently Asked Questions (FAQ)*, ICH Q9 Experts Working Group, juil 2006.
11. *Gestion du risque et audit/inspection : expérience industrielle*, C. Taureau, STP Pharma Pratiques, vol 16, n° 5, sept/oct 2006.

-
12. *Analyse de risques sur un site de production pharmaceutique. Application à un protocole de qualification d'équipement*, J. Rivet, Thèse d'exercice Pharmacie, Lyon I, dec 2006.
13. *Bonnes Pratiques de Fabrication*, Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé, Ministère de l'Emploi, de la Cohésion Sociale et du Logement, Ministère de la Santé et des Solidarités, Direction des journaux officiels, Paris, n° 2007/1 bis.
14. *Les GMP du XXIème siècle : maîtrise du risque appliquée à la production de forme solide (II)*, S.Lovtrup, STP Pharma Pratiques, vol 14, n°5, sept/oct 2004.
15. *Mise en place d'une HACCP dans l'industrie agro-alimentaire*, H. Hose, STP Pharma Pratiques, vol 14, n° 5, sept/oct 2004.
16. *Présentation générale de la méthode HACCP*, STP Pharma Pratiques, vol 18, n°1, annexe 6, janv/fev 2008.
17. www.haccp-guide.fr
18. *Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals*, WHO Technical Report Series n° 908, Annex 7, 2003.
19. *La méthode HACCP, du pourquoi au comment*, S. Naulot, Th. D. Vet., Lyon I, mars 2002.
20. *La méthode HACCP dans le plan de maîtrise sanitaire : mise en place et contrôle officiel*, A. Scalabrino, Thèse d'exercice Vétérinaire, Lyon I, oct 2006.
21. www.cyber.uhp-nancy.fr
22. *AMDE(C)*, Y. Mortureux, Techniques de l'Ingénieur, SE 4040, oct 2005.
23. *Bilan des méthodes d'analyse a priori des risques, 1. Des contrôles à l'ergonomie des systèmes*, M. Monteau, M. Favaro, INRS, Cahiers de notes documentaires, n° 138, 1990.

-
24. *IEC 61882:2001 : Etudes de danger et d'exploitabilité (études HAZOP) - Guide d'application.*
25. *Démarche générale de maîtrise du risque dans les industries de procédé*, Y. Vérot, Techniques de l'Ingénieur, SE 4605, juil 2001.
26. *Bilan des méthodes d'analyse a priori des risques, 1. Principales méthodes de la sécurité des systèmes*, M. Monteau, M. Favaro, INRS, Cahiers de notes documentaires, n° 139, 1990.
27. *Analyse Préliminaire de risques*, Y. Mortureux, Techniques de l'Ingénieur, SE 4010, oct 2002.
28. *La sûreté de fonctionnement : méthodes pour maîtriser les risques*, Y. Mortureux, Techniques de l'Ingénieur, AG 4670, oct 2001.
29. *Arbres de défaillance, des causes et d'évènements*, Y. Mortureux, Techniques de l'Ingénieur, SE 4050, oct 2002.
30. *Good manufacturing practice*, Guidelines EudraLex - Volume 4, avr 2008. (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4_en.htm)
31. *CFR Parts 210 and 211 - Current Good Manufacturing Practice In Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs; General and Current Good Manufacturing Practice For Finished Pharmaceuticals*, FDA, revisions as of 2 May 2006.

Nom - Prénom : Rabaud Lucie

Titre de la Thèse :

Application de l'ICH Q9 « *Quality Risk Management* » au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique : conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés

Résumé de la Thèse :

Adopté par les membres de l'ICH en Novembre 2005, le guideline « ICH Q9 : *Quality Risk Management* » formalise les principes du management du risque Qualité dans l'industrie pharmaceutique et propose des outils facilitant son implémentation. Après une présentation de l'organisation et de la mission de l'ICH, le management du risque Qualité tel que défini par l'ICH Q9, puis les outils proposés par l'organisation, qu'ils soient inductifs (HACCP, AMDEC, HAZOP, APR) ou déductifs (AdD), sont ici explicités. Une fois ces fondements théoriques posés, le management du risque Qualité est présenté en pratique dans un exemple précis de maîtrise du risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique, de l'analyse du risque à la mise en place d'une action corrective : la conception et la mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés.

Mots-clés :

Qualité – Quality Risk Management – ICH Q9 – Contamination Croisée – Articles de conditionnement – Réconciliation – BPF

Jury :

Président : M. Alain Truchaud, Professeur de Technologie Biomédicale
UFR de Pharmacie de Nantes (44)

Assesseurs : Mme Hélène Gautier, Maître de Conférences de Pharmacie Galénique
UFR de Pharmacie de Nantes (44)

M. Laurent Rigau, Pharmacien de Production
FAMAR - Saint Genis Laval (69)

Adresse de l'auteur :

78 rue de Nantes - 85 190 Beaulieu sous la Roche