

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE**

**Soutenu publiquement le 12 octobre 2015
Par Melle Léna CASTELAIN**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

La gestion des risques qualité sur un site de production :
application aux risques de mix-up

Membres du jury :

Président : Juergen SIEPMANN, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur(s) : Youness KARROUT, Maître de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur(s) : Mounira HAMOUDI, Maître de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur Juergen SIEPMANN, Professeur de pharmacotechnie industrielle, qui a accepté de diriger ma thèse et de présider le jury. Je tiens à vous remercier pour le suivi de mon travail, et pour les enseignements reçus au cours de mon cursus universitaire de Pharmacie.

A Monsieur Youness KARROUT, Maître de conférences en pharmacotechnie industrielle, qui a accepté d'évaluer ma thèse et de faire partie du jury.

A Madame Mounira HAMOUDI, Maître de conférences en pharmacotechnie industrielle, qui m'a fait l'honneur de participer à ce jury.

A Madame Damia LEYDET, Responsable Assurance Qualité, pour les conseils apportés tout au long de mon apprentissage.

A Monsieur Pierre TCHORELOFF et Monsieur Fouad TARABAH, pour les enseignements que j'ai reçus et leur disponibilité.

A toutes les personnes qui, dans mon parcours, ont contribué à ma formation, et avec lesquelles j'ai eu plaisir à collaborer.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	10
INTRODUCTION	12
PARTIE 1 – MANAGEMENT DES RISQUES EN ENTREPRISE	13
I. CONCEPTS ET RAPPELS TERMINOLOGIQUES	13
I.1. Notions générales : Danger – Risque – Evénement redouté	13
I.1.1. Définition du DANGER	13
I.1.2. Définition du RISQUE	13
I.1.3. Notion d'événement redouté	16
I.3. Système et systémique.....	16
I.3.1. Définitions d'un système	16
I.3.2. La Systémique	17
I.3.3. Les concepts de l'approche systémique.....	18
I.3.4. L'entreprise sous l'angle d'un système	19
I.4. Risques et Systémique.....	20
I.5. Risques et Qualité : présentation du concept de « cartographie de processus ».....	21
II. MANAGEMENT DES RISQUES EN ENTREPRISE	23
II.1. Normes relatives en Management des risques	23
II.2. Terminologie associée au management des risques.....	25
II.3. Les risques de l'entreprise.....	26
PARTIE 2 – GESTION DES RISQUES QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	29
I. LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	29
I.1. Définition de la Qualité	29
I.2. Evolution de la Qualité : du contrôle au système de management	30
II. LA GESTION DES RISQUES QUALITE : EXIGENCES REGLEMENTAIRES ET TEXTES NON OPPOSABLES	33
II.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication	33
II.2. L'ICH Q9 « Gestion du risque qualité »	33
II.3. L'ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique »	34
II.4. FDA's Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century : A Risk-based Approach.....	35
II. PROCESSUS DE GESTION DU RISQUE QUALITE SELON L'ICH Q9	35
II.1. Présentation du processus de gestion du risque qualité	36
II.1.1. Appréciation du risque	36
II.1.2. Maîtrise du risque.....	37
II.1.3. Communication sur le risque.....	39
II.1.4. Revue du risque.....	39
III. GESTION DES RISQUES QUALITE ET INSPECTIONS	39
III.1. Inspections de l'ANSM	40
III.2. Inspections FDA	44
III.2.1. Programmation des inspections	44
III.2.2. Conduite des inspections : « approche six systèmes ».....	46
PARTIE 3 – METHODES DE GESTION DES RISQUES.....	48
I. TYPOLOGIE DES METHODES D'ANALYSE DE RISQUES	48
I.1. Démarches inductive et déductive.....	48
I.2. Méthodes qualitatives et quantitatives	49
II. LES METHODES DE GESTION DES RISQUES	50
II.1. RRF (Risk Ranking and Filtering) ou Classement et filtration des risques	50
II.2. APD (Analyse Préliminaire des Dangers) - PHA (Preliminary Hazard Analysis) / APR (Analyse Préliminaire des Risques) – PRA (Preliminary Risk Analysis)	53
II.3. HAZOP (Hazard and Operability)	56
II.4. AMDEC (Analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité) – FMECA (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis) / AMDE (Analyse des modes de défaillances et de leurs effets) – FMEA (Failure Mode Effects Analysis).....	57

II.5. HACCP (Hazard Analysis of Control Critical Points).....	60
II.6. FTA (Fault Tree Analysis) ou Analyse des Arbres de Défaillances	66
III. SYNTHÈSE DES MÉTHODES DE GESTION DE RISQUES.....	67
IV. OUTILS COMPLÉMENTAIRES NON SPÉCIFIQUES À LA GESTION DES RISQUES	69
PARTIE 4 – CAS PRATIQUE : GESTION DES RISQUES DE MIX-UP.....	70
I. DÉFINITIONS DE MIX-UP	70
I.1. Définition du Mix-up.....	70
I.2. Distinction entre un mix-up et une contamination croisée	70
II. ANALYSE DE RISQUE MIX-UP SUR LE SITE DE SANOFI COMPIÈGNE	71
II.1. Contexte de l'analyse de risques Mix-up	71
II.1. Déploiement de l'analyse de risques sur le site	72
II.1.1. Structure de l'analyse de risque Mix-up.....	72
II.1.2. Application au site de Compiègne.....	73
II.2. Illustrations des systèmes en place pour éviter les Mix-up.....	75
II.2.1. Zone de réception.....	75
II.2.2. Atelier de Fabrication.....	76
II.2.3. Atelier de Conditionnement	78
II.2.4. Pratiques de vide de ligne.....	79
II.2.5. Laboratoires Contrôle Qualité.....	80
II.2.6. Autre	81
CONCLUSION.....	82
BIBLIOGRAPHIE	83
ANNEXES	86

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

TABLEAUX

Tableau 1 – définitions du danger.....	p. 13
Tableau 2 – définitions du risque.....	p. 13
Tableau 3 – nombre d’inspections ANSM des établissements pharmaceutiques par an, de 2010 à 2014.....	p.42
Tableau 4 – exemple de cartographie des dangers.....	p. 54
Tableau 5 – format de cartographie des situations dangereuses.....	p. 55
Tableau 6 – format de support de l’APR scénarios par élément du système.....	p. 56
Tableau 7 – illustration de l’HAZOP sur un gradient de pression dans une zone de prélèvement.....	p. 56
Tableau 8 – synthèse des méthodes de gestion des risques.....	p. 68
Tableau 9 – aperçu de la structure de l’analyse de risques Mix-up.....	p. 73
Tableau 10 – extrait du tableau d’analyse de risques Mix-up.....	p. 74
Tableau 11 – grille de cotation de l’analyse de risques Mix-up.....	p. 75

FIGURES

Figure 1 – schématisation du risque.....	p. 14
Figure 2 – arborescence d’un scénario d’un événement redouté.....	p. 16
Figure 3 – définition de la Systémique.....	p. 17
Figure 4 – représentation d’un système.....	p. 18
Figure 5 – caractéristiques d’un processus.....	p. 22
Figure 6– schéma conceptuel d’une cartographie de processus.....	p. 23
Figure 7 – représentation pyramidale des treize classes de risques.....	p. 26
Figure 8 – approche organisationnelle pour le classement des risques.....	p. 27
Figure 9 – les quatre phases de la Qualité.....	p. 29
Figure 10 – relations entre les différents termes de la Qualité.....	p. 32
Figure 11 – aperçu du processus de gestion des risques qualité.....	p. 36
Figure 12 – schéma du système de programmation des inspections MPUP en fonction du risque.....	p. 44
Figure 13 – schéma conceptuel de l’organisation du modèle d’approche fondée sur les risques pour les inspections.....	p. 45
Figure 14 – modèle de l’approche six systèmes de l’inspection FDA.....	p. 46

Figure 15 – processus général de classement et filtration des risques (Risk ranking and filtering).....	p. 50
Figure 16 – exemple de décomposition du risque initial global en composantes.....	p. 51
Figure 17 – exemple d'évaluation simple à partir de deux critères : probabilité et sévérité.....	p. 52
Figure 18 – exemple de décomposition de critère en sous-critères.....	p. 52
Figure 19 – aperçu du processus AMDEC.....	p. 58
Figure 20 – conduite de l'AMDEC.....	p. 60
Figure 21 – arbre de décision pour déterminer les CCP.....	p. 64
Figure 22 – aperçu d'un tableau de maîtrise.....	p. 66
Figure 23 – aperçu de l'arbre des défaillances.....	p. 67
Figure 24 – photo des comprimés de Furosémide et Zopiclone.....	p. 71
Figure 25 – photo d'un local de production avec identification de l'équipement.....	p. 76
Figure 26 – photo de l'affichage d'un local de production.....	p. 77
Figure 27 – photo du local de stockage matières.....	p. 77
Figure 28 – schéma d'une ligne de conditionnement.....	p. 79
Figure 29 – photo des systèmes d'identification des articles de conditionnement.....	p. 79
Figure 30 – photo d'une balise pour réaliser les vérifications de vide de ligne.....	p. 80

INTRODUCTION

Pour être mis sur le marché, un médicament doit satisfaire aux exigences de qualité, sécurité et efficacité. Ces exigences s'imposent tout au long du cycle de vie du médicament, de sa conception à son utilisation, en passant par la fabrication. La gestion des risques qualité constitue une préoccupation majeure des sites de fabrication pharmaceutique. Inhérente à leur activité de fabrication, les sites de production présentent des risques généraux et des risques spécifiques liés au médicament. Afin de garantir la qualité et la sécurité des médicaments fabriqués, les entreprises pharmaceutiques mettent en œuvre les principes de bonnes pratiques de fabrication et de gestion du risque qualité.

Le début du XXI^e siècle a vu se développer dans l'industrie pharmaceutique la formalisation de la gestion du risque qualité, initiée par la FDA avec la parution de l'initiative en 2004 « Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (cGMPs) for the 21st Century – A Risk-Based Approach ». En 2005, avec la publication de la ligne directrice Q9 « Quality Risk Management », l'ICH (International Conference of Harmonization) a clairement formalisé la gestion du risque qualité. L'ICH Q9 a créé un paradigme global dans l'industrie pharmaceutique en présentant une approche systématique et harmonisée de la gestion du risque qualité.

Dans une première partie, j'introduirai les notions relatives au management des risques en entreprise.

Dans une deuxième partie, je présenterai la gestion des risques qualité dans l'industrie pharmaceutique, ainsi qu'une application dans la programmation des inspections.

Je décrirai, dans une troisième partie, les méthodes de gestion des risques telles l'APR, l'HACCP et l'AMDEC.

Enfin, dans une quatrième partie, je terminerai, après avoir défini le Mix-up et évoquer l' « affaire TEVA », par un cas pratique d'analyse de risques de Mix-up.

PARTIE 1 – MANAGEMENT DES RISQUES EN ENTREPRISE

I. Concepts et rappels terminologiques

I.1. Notions générales : Danger – Risque – Evénement redouté

I.1.1. Définition du DANGER

SOURCES	
Dictionnaire Larousse	Ce qui constitue une menace, un risque pour quelqu'un, quelque chose.
ICH Q9 BPF (partie III) ISO/IEC 51	Source potentielle d'un dommage.

Tableau 1 : définitions du danger

Le terme « danger » tel qu'il est défini par le dictionnaire Larousse introduit la notion de menace. Ces deux termes évoquent une nuisance potentielle pouvant porter atteinte aux personnes ou aux biens. Ce sens est repris dans la définition du « danger » donné par l'ICH Q9. Notons que la définition de la ligne directrice ne comporte pas la notion de risque.

Selon une approche système, les dangers peuvent être de deux natures :

- Structurelle ou intrinsèque, c'est-à-dire directement liée à la structure du système, dans son organisation, avec les éléments qui le constituent.
- Fonctionnelle ou extrinsèque, c'est-à-dire liée au fonctionnement du système et aux environnements dans lesquels il évolue.

I.1.2. Définition du RISQUE

SOURCES	
Dictionnaire Larousse	<ul style="list-style-type: none">• Possibilité, probabilité d'un fait, d'un événement considéré comme un mal ou un dommage.• Danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé : Courir le risque.
ISO Guide 73 : 2009	Effet de l'incertitude sur l'atteinte des objectifs Note : Les objectifs peuvent avoir différents aspects (par exemple buts financiers, de santé et de sécurité, ou environnementaux) et peuvent concerner différents niveaux (niveau stratégique, niveau d'un projet, d'un produit, d'un processus ou d'un organisme tout entier).
ICH Q9 BPF (partie III) ISO/IEC 51	Combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité

Tableau 2 : définitions du risque

Le terme risque viendrait de l'italien *risco* dérivé du latin *resecum*, « ce qui coupe ». Le sens premier du mot aurait une origine maritime « écueil qui coupe ou fend la coque d'un navire » à une époque où de nombreux bateaux sillonnaient la Méditerranée. Par extension, le vocable désignait alors tout danger encouru par les marchandises en mer. [5]

L'autre origine étymologique est militaire, du grec *rhizikon* qui signifie « solde gagnée par chance par un soldat de fortune ». Le terme s'apparente également à *rhiza*, « racine », pour désigner la base d'une montagne, d'où son sens crétois d'« écueil » qui nous ramène alors au premier sens d'origine maritime. P. Peretti-Watel associe l'étymologie latine à une volonté d'entreprendre tout en maîtrisant les coups du sort. Le risque est ainsi lié à la volonté de maîtriser le danger. [5]

Dans le dictionnaire Larousse, le mot « risque » donne lieu à quatre acceptions différentes.

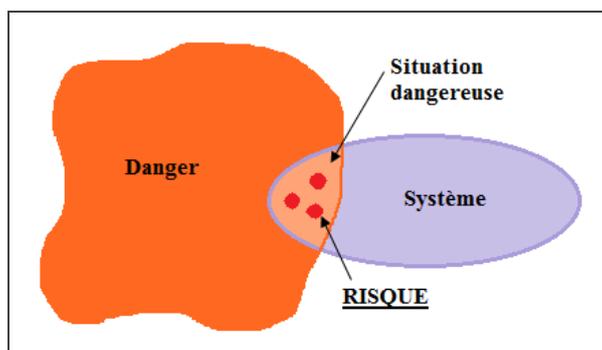
- La première de ces acceptions est : Possibilité, probabilité d'un fait, d'un événement considéré comme un mal ou un dommage.
- La seconde est : Danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé.

Ces deux premières acceptions présentent un point commun qui est la notion de probabilité.

- La troisième de ces acceptions laisse apparaître un effet positif du risque. Il s'agit : du fait de s'engager dans une action qui pourrait apporter un avantage, mais qui comporte l'éventualité d'un danger.
- La quatrième est liée au domaine de l'Assurance puisque le mot risque signifie alors : Préjudice, sinistre éventuel que les compagnies d'assurance garantissent moyennant le paiement d'une prime.

Le risque est également la mesure de l'instabilité de la situation dangereuse et de la potentialité d'accident. L'accident correspond au risque concrétisé qui se manifeste par l'occurrence de pertes humaines ou matérielles ou de dommages. Pour exprimer le risque nous pourrions remplacer de façon générale le mot « accident » par « événement redouté ».

Plus précisément, le risque peut être considéré comme la mesure d'un ensemble d'éléments d'une situation dangereuse qui, combinés à des conditions particulières d'environnement connues ou non, sont susceptibles d'entraîner un événement redouté avec ses conséquences sur le système.



Source : A. Desroches et al., 2003, p. 33

Figure 1 : schématisation du risque

Cet événement redouté sera compris comme un événement qui pourrait se produire tout en sachant que cet événement éventuel peut entraîner des conséquences préjudiciables, et qu'en plus il est impossible de prévoir le moment où il se produira.

La définition donnée dans la norme ISO guide 73 : 2009 présente le risque comme étant l'« effet de l'incertitude sur l'atteinte des objectifs ». Une note explicative associée à la définition précise que « Les objectifs peuvent avoir différents aspects (par exemple buts financiers, de santé et de sécurité, ou environnementaux) et peuvent concerner différents niveaux (niveau stratégique, niveau d'un projet, d'un produit, d'un processus ou d'un organisme tout entier) ».

Il est intéressant de mettre en évidence deux notions dans ces définitions : la notion d'objectif et la notion d'incertitude.

- Un risque se mesure en référence aux objectifs de l'entreprise.
- La norme ISO guide 73 : 2009 définit l'incertitude comme « l'état, même partiel, de défaut d'information concernant la compréhension ou la connaissance d'un événement, de ses conséquences ou de sa vraisemblance ». [4]

Souvent perçu comme négatif quand il affecte la capacité de l'entreprise à atteindre ses objectifs, il peut se révéler être positif quand s'ouvrent de nouvelles perspectives. Jean Le Ray propose deux définitions du risque dans le contexte de l'entreprise :

« Un risque négatif, ou risque pur, est la menace que, suite à action ou à inaction, un événement dont l'occurrence est incertaine dégrade une ou plusieurs des ressources de l'entreprise, affectant sa capacité à atteindre ses objectifs. S'il s'agit d'objectifs stratégiques, il se peut que la pérennité de l'entreprise soit mise en cause. »

« Un risque positif est l'opportunité que, lors d'une action, un événement dont l'occurrence est incertaine améliore la capacité d'une ou plusieurs ressources, ouvrant de nouvelles perspectives à l'entreprise. » [9]

La guideline ICH Q9, texte de référence pour la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique, définit le risque comme « la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité ». Le risque se caractérise donc par la probabilité et la gravité associées à l'occurrence d'un événement redouté.

Dans la définition formelle donnée par A. Desroches et al. , le risque est une grandeur à deux dimensions notée (p,g) où :

- **g** est la valeur de la gravité G des conséquences de l'événement, en termes de quantité de dommage ou d'écart à un résultat attendu,
- **p** est la probabilité qui mesure l'incertitude sur la gravité, autrement dit sur le dépassement de g, tel que $p = \Pr (G \geq g)$. [6]

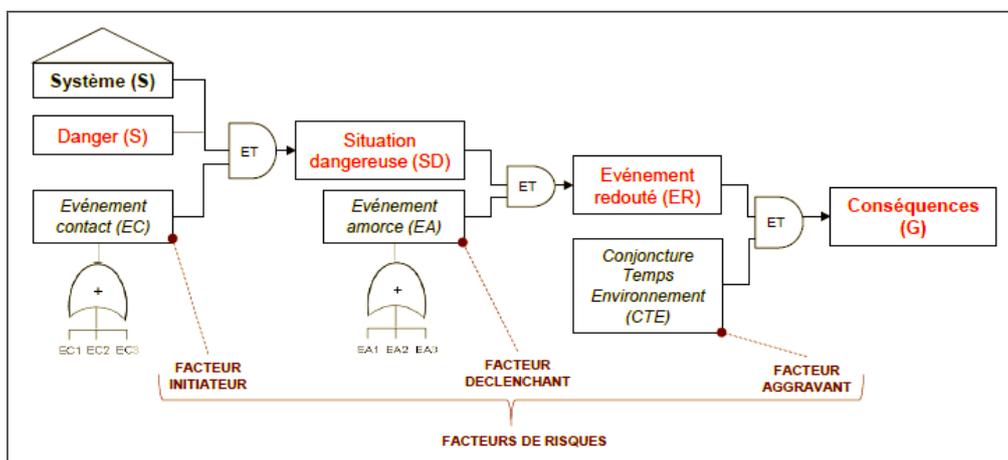
I.1.3. Notion d'événement redouté

Un événement redouté résulte d'un enchaînement ou d'une combinaison d'événements. Sa réalisation est liée à l'occurrence d'un événement contact (EC) qui engendre l'exposition du système au danger en générant une situation dangereuse. L'occurrence d'un événement amorce (EA) entraîne le passage de la situation dangereuse à un événement redouté, qui correspond à la « concrétisation » du risque.

A noter que les événements contact et amorce aussi appelés « facteurs de risques » peuvent correspondre chacun à plusieurs causes.

Il nous faut préciser également qu'une situation dangereuse est un état du système exposé au danger. A l'inverse, une situation avantageuse est un état du système en présence d'opportunité.

Le schéma suivant montre l'arborescence du scénario d'un événement redouté :



Source : Delmotte S. et Desroches A., 2014

Figure 2 : arborescence d'un scénario d'un événement redouté

I.3. Système et systémique

Avant de considérer l'entreprise comme un système, il est tout d'abord nécessaire de définir ce qu'est un système, la systémique et d'en comprendre les concepts.

I.3.1. Définitions d'un système

Selon Karl Ludwig von Bertalanffy, le système est un « ensemble d'unités en interrelations mutuelles ».

De Rosnay considère le système comme « un ensemble d'éléments en interaction dynamique, organisés en fonction d'un but ». [9]

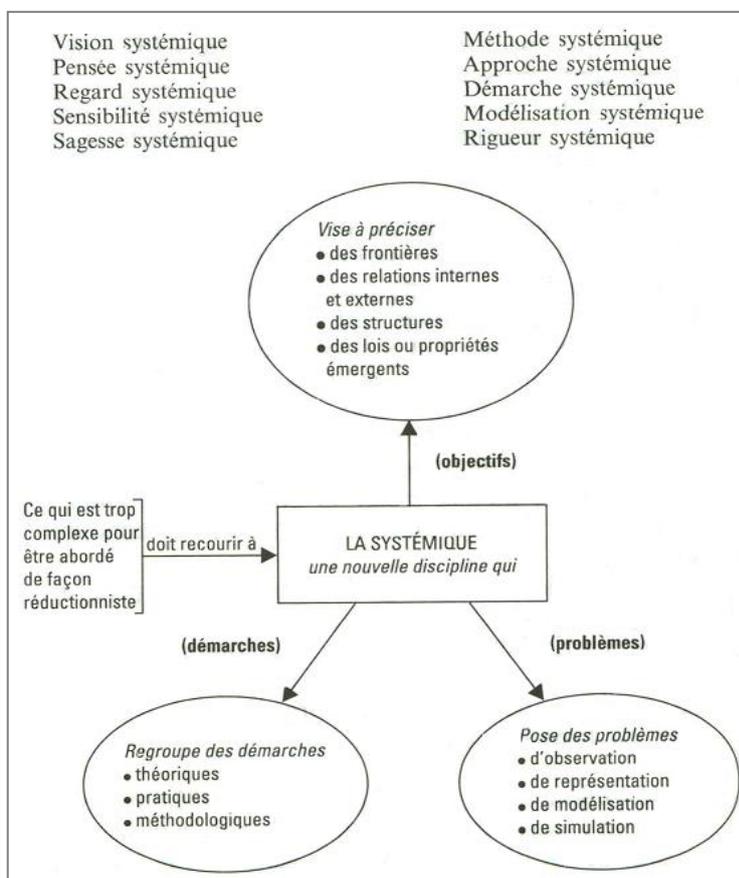
Jean-Louis Le Moigne définit le système comme :

- « - quelque chose (n’importe quoi, présumé identifiable)
- qui *dans* quelque chose (environnement)
- *pour* quelque chose (finalité ou projet)
- *fait* quelque chose (activité = fonctionnement)
- *par* quelque chose (structure = forme stable)
- qui *se transforme* dans le temps (évolution). » [10]

I.3.2. La Systémique

La Systémique est née aux Etats-Unis dans les années 1950 à la confluence de plusieurs courants de pensée. En effet la théorie des systèmes a émergé à partir des courants de la cybernétique, de la biologie, et de la théorie de l’entreprise. Elle a pris ensuite peu à peu le vocable plus général de systémique.

La Systémique peut être considérée comme une manière de voir les choses ou les systèmes, mais aussi comme une méthode spécifique d’étude des systèmes. En 1979-80, les ingénieurs et scientifiques, qui se reconnaissaient dans la systémique, ont formé le « Collège de Systémique » au sein de l’Association Française de Cybernétique Economique et Technique (AFCET). En 1985, ils proposent une définition quasi exhaustive de la Systémique reproduite ci-après sous forme graphique. [9]



Source : D. Durand, 2008, p. 48

Figure 3 : définition de la Systémique

Nouvelle discipline centrée sur les concepts de structure, d'information, de régulation, de totalité, la systémique intègre aussi les concepts de communication, d'autonomie ou d'auto-organisation.

L'approche systémique est une manière de déchiffrer la réalité complexe qui nous entoure pour tenter de mieux la comprendre et, le cas échéant, d'agir sur elle. Le principal intérêt de l'approche systémique est d'apprendre à regarder la complexité pour pouvoir s'y orienter.

I.3.3. Les concepts de l'approche systémique

Pour représenter un système, la manière la plus habituelle est de le situer par rapport à son environnement avec lequel il entretient des relations actives. Le système est représenté sous la forme d'une « boîte noire », qui apparaît comme un transformateur de variables d'entrée en variables de sortie. Les entrées et les sorties peuvent être de nature différente comme l'énergie, la matière, ou l'information. Ce type de représentation suppose le caractère ouvert du système qui pratique de nombreux échanges avec tout ce qui l'entoure.

Pour décrire plus avant la structure d'un système, il faut déterminer ses limites, les éléments qui le composent, les relations existantes entre ces éléments, la manière dont ces relations sont en permanence régulées au service d'une même finalité.

La figure ci-dessous est une représentation schématique de la structure d'un système :

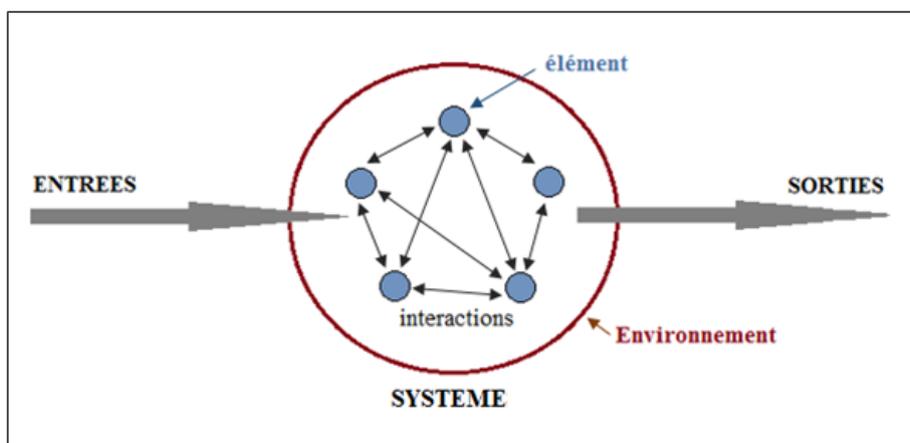


Figure 4 : représentation d'un système

L'approche systémique comprend plusieurs concepts :

- La *complexité* qui est inhérente aux systèmes. Elle est due principalement à deux causes :
 - la composition-même du système en fonction du nombre et des caractéristiques des éléments et des interactions,
 - l'environnement du système avec son incertitude et ses aléas.

- L'*interaction* ou interrelation entre les unités qui composent un système ne se réduit pas à une simple action causale d'un élément sur un autre mais est à considérer dans les deux sens. Un élément A influe sur un élément B et inversement. $A \rightleftharpoons B$
- La *globalité*. Le système ne peut pas être envisagé uniquement comme une somme d'éléments. Karl Ludwig Von Bertalanffy suggère qu'un système est un tout non réductible à ses parties. Plus largement, le système pris comme un tout, produit de nouvelles qualités que les parties ne possédaient pas individuellement.
- L'*organisation* qui fait apparaître de nouvelles possibilités relationnelles entre les éléments du système. Cet accroissement des relations permet des configurations nouvelles de l'état du système qui peuvent augmenter la complexité du système.

A ces quatre concepts fondamentaux s'ajoutent les deux caractéristiques que sont la finalité et la limite.

- La finalité caractérise le système. Elle représente la raison d'être qui conditionne le fonctionnement du système. Elle donne son sens à un système. Une réponse doit pouvoir être apportée à la question : « quelle est la raison d'être de ce système ? »
- La limite sépare le système de son environnement. Selon le système étudié, il s'agit d'une membrane de peau, de grilles d'enceinte d'une usine, de remparts d'une ville, de la frontière d'un pays.

I.3.4. L'entreprise sous l'angle d'un système

De Rosnay définit un système comme étant « un ensemble d'éléments en interaction dynamique, organisés en fonction d'un but ». L'entreprise répond à cette définition, en ce sens que les nombreux éléments de l'entreprise tels que les hommes, les installations, les capitaux, les produits entretiennent des interactions de natures diverses. Par exemple, à partir d'informations reçues, le personnel transforme les matières premières en produits semi-finis en utilisant des équipements. Par ailleurs, l'entreprise est une organisation qui fonctionne au service d'une finalité. Selon M. Catlan et al., « l'entreprise a pour finalité de créer de la valeur ajoutée à partir des produits et des services entrants pour en faire des produits et services finaux destinés à des clients ». L'entreprise est en réalité une organisation aux finalités multiples et croisées qui oscillent suivant les circonstances et le moment.

L'entreprise dans son ensemble est considérée comme un système composé de plusieurs sous-systèmes qui peuvent être les processus ou les fonctions de l'organisme (achats, production,

logistique, administration, qualité,...). L'entreprise est elle-même un sous-système de l'ensemble de la société qui remplit différentes fonctions socio-économiques.

Depuis les travaux de théoriciens comme Jean-Louis Le Moigne, Jacques Mèlèse et Gérard Donnadiou, la représentation de l'entreprise a beaucoup évolué. L'entreprise-système est à présent un concept largement reconnu. L'approche systémique apporte en effet une vision nouvelle de l'entreprise pour penser la complexité de son organisation. Selon J. Mèlèse, théoricien de l'organisation, « la théorie des systèmes, la cybernétique, ou simplement les études de management et d'organisation, tendent toutes, par des voies différentes, à décrire des ensembles complexes et à rechercher des moyens de prévision et de contrôle de leur évolution ». [14] Les industriels ont de plus en plus recours à des outils d'analyse, à des concepts, et à des modes de représentation de la réalité afin d'appréhender la complexité de l'organisation.

I.4. Risques et Systémique

Les grandes entreprises comme les groupes pharmaceutiques sont devenues des ensembles complexes confrontées à de nombreux risques, de natures diverses qui trouvent leur origine dans l'entreprise et son fonctionnement, et également dans son environnement.

J. Le Ray part du postulat que « entreprendre, c'est prendre des risques », et que, par extension « gérer une entreprise, c'est gérer des risques ». Pour B. Barthélémy, la gestion des risques est littéralement un « instrument de management de l'entreprise ». [16] La gestion des risques fiabilise globalement le système-entreprise et ses sous-systèmes en garantissant les performances, et la sécurité des activités et des produits.

La mise en œuvre d'une démarche de gestion des risques dans l'entreprise nécessite au préalable de connaître le système, son environnement, et leurs interactions. Selon J. Le Ray, « la gestion des risques est une problématique d'interactions, de relations complexes entre des causes et des conséquences ». Dans une démarche de gestion des risques, l'analyse systémique permet, par une approche globale du système, de prendre en compte toutes les interactions possibles au sein de l'organisme, et entre l'organisme et son environnement. L'approche systémique apporte ainsi une compréhension du système-entreprise et de son fonctionnement interne, et du contexte au sein duquel évolue l'entreprise. Elle conduit à la mise en évidence des entités constitutives d'un risque et des relations qui s'établissent entre ces entités.

I.5. Risques et Qualité : présentation du concept de « cartographie de processus »

L'entreprise présente une organisation fonctionnelle où les professionnels sont regroupés par fonction comme les achats, la production, la logistique, l'administration, la Qualité. La réalisation de certaines tâches telles que la gestion de commandes ou le développement de produits, demande la coordination de plusieurs fonctions. Ces tâches ou « processus » étant souvent divisées en plusieurs étapes, il en résulte une série d'interfaces qui conduisent à des blocages dans l'organisation en raison de défauts de communication interne entre les fonctions, et par conséquent une perte d'efficacité pour l'entreprise. Ces défauts de communication entraînent pour l'organisation des risques de dysfonctionnements qui nécessitent d'être identifiés et d'être maîtrisés.

Pour faire face à ces risques et améliorer la performance de leur entreprise, les industriels peuvent recourir à l' « approche processus ».

L'approche processus est un outil qui permet de rendre compte du fonctionnement des activités de l'organisme, et par conséquent de gérer les interfaces. Elle constitue un moyen de piloter l'organisme à tous les niveaux.

L'approche processus est l'un des huit principes de Management de la Qualité sur lesquels sont fondées les normes de la série ISO 9000. Comme l'indique la version 2000, les principes « peuvent être utilisés par la direction pour mener l'organisme vers de meilleures performances ».

Selon la norme AFNOR FD X 50-176, « l'organisme qui déploie une approche processus a pour finalité de :

- Mieux répondre aux besoins et attentes des clients et des autres parties intéressées, en les plaçant au cœur du fonctionnement de l'organisme ;
- Déployer la politique et les objectifs généraux de façon structurée à tous les niveaux de l'organisme ;
- Optimiser l'obtention de résultats par une meilleure implication et coordination de tous les acteurs ». [17]

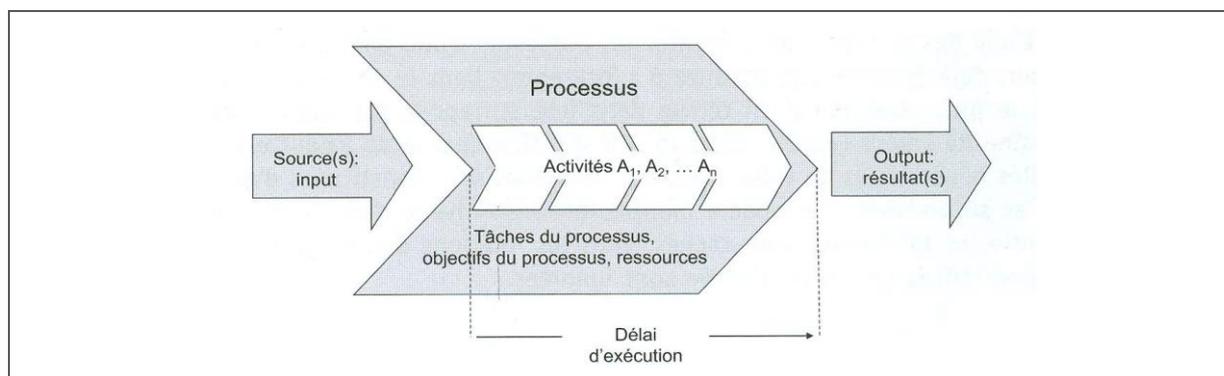
L'un des avantages de cette approche inscrit dans la norme ISO 9001 est « la maîtrise permanente qu'elle permet sur les relations entre les processus au sein du système de processus, ainsi que sur leurs combinaisons d'interactions ».

La norme AFNOR FD X 50-176 « Management des processus » définit un processus comme étant un « ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie.

Note 1 : les éléments d'entrée d'un processus sont généralement les éléments de sortie d'autres processus.

Note 2 : les processus d'un organisme sont généralement planifiés et mis en œuvre dans des conditions maîtrisées afin d'apporter une valeur ajoutée. »

Un processus peut être représenté schématiquement de la façon suivante :



Source : Vahs, 1997, p. 180

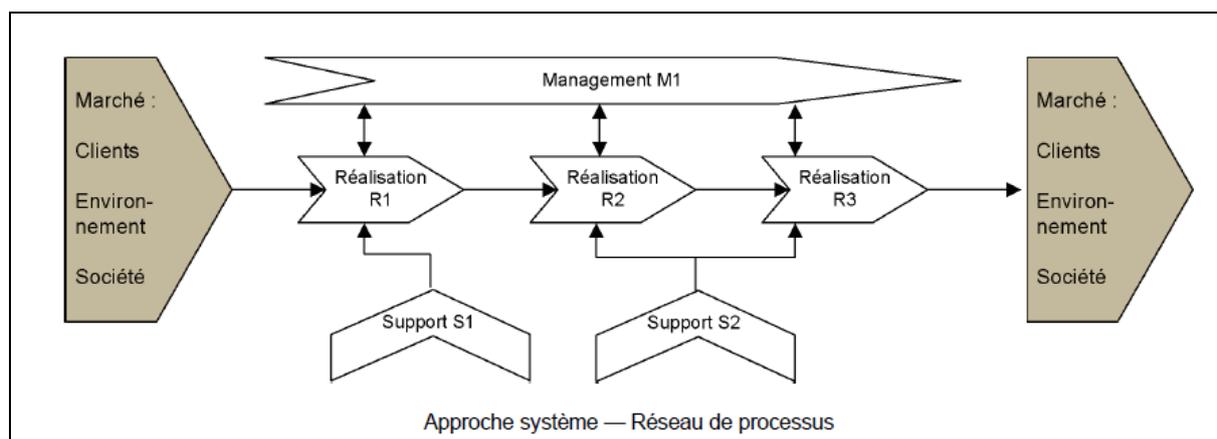
Figure 5 : caractéristiques d'un processus [18]

Ainsi, les entreprises présentent une organisation « verticale » par fonction à laquelle se superpose une organisation « transversale » par processus qui regroupe les activités contribuant à une finalité donnée.

Pour appréhender les liens entre les différents processus, les industriels disposent de « la cartographie des processus », outil de représentation graphique des processus. Il existe trois grandes familles de processus :

- 1) Les *processus de réalisation* contribuent à la réalisation du produit, de la détection du besoin du client à sa satisfaction. Ils concernent les activités liées au cycle de réalisation du produit.
- 2) Les *processus de support* fournissent les ressources nécessaires au fonctionnement de l'ensemble des processus. Il peut s'agir des ressources humaines, de l'informatique ou de la maintenance.
- 3) Les *processus de management* comprennent la détermination de la politique, le déploiement des objectifs dans l'organisme et l'allocation des ressources. Ils assurent la cohérence des processus de réalisation et de support.

Le schéma ci-dessous présente de manière conceptuelle une cartographie de processus :



Source : Norme FD X 50-176 « Management des processus »

Figure 6 : schéma conceptuel d'une cartographie de processus

La cartographie de processus est le résultat d'une modélisation systémique des activités de l'entreprise.

La cartographie de processus permet de mettre en évidence les dysfonctionnements qui émanent des processus. D'après l'ICH Q9, texte de référence pour la gestion des risques qualité, la cartographie de processus fait partie des méthodes de base de simplification de la gestion du risque. Elle peut être couplée à l'AMDEC, méthode d'analyse de risque qui permet d'identifier les défaillances du processus, et par conséquent de gérer les risques de dysfonctionnements.

Selon J. Le Ray « La maîtrise des risques concourt à la maîtrise des processus tout autant que la maîtrise des processus repose sur la maîtrise des risques présents au sein de chacun des processus ». En extrapolant, la maîtrise des processus concourt à la maîtrise globale du système-entreprise.

II. Management des risques en entreprise

II.1. Normes relatives en Management des risques

De nombreuses normes existent concernant le Management des risques. Elles se déclinent dans des domaines tels que la sécurité avec des normes spécifiques à certains secteurs ferroviaires, nucléaire.

Dans le domaine de la Santé, nous retrouvons plusieurs normes applicables. Pour le secteur particulier des dispositifs médicaux, il s'agit de la norme ISO 14971 : 2000 intitulée « Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux ». Pour le secteur pharmaceutique, il n'existe pas de norme spécifique. Cependant, des normes sont applicables au secteur :

- La norme ISO/IEC Guide 73 : 2009 « Management du risque – Vocabulaire »
 La norme fournit le vocabulaire de base à la compréhension des normes traitant du Management des risques et des concepts qui y sont développés.

- La norme ISO/IEC Guide 51 : 1999 « Aspects liés à la sécurité – Principes directeurs pour les inclure dans les normes »
 La norme fournit les principes pour inclure dans les normes les aspects liés à la sécurité. Elle s’applique à tous les aspects de la sécurité relatifs aux personnes, aux biens ou à l’environnement, ou à l’une de leurs combinaisons.

- La norme ISO 31000 : 2009 « Management du risque – principes et lignes directrices »
 La norme fournit les principes et les lignes directrices sur le management du risque pour gérer toute forme de risque. Elle peut être utilisée par tout type d’organisme, quels que soient la taille, l’activité ou le secteur. [22]

- La norme ISO/IEC 31010 : 2009 « Gestion des risques – Technique d’évaluation des risques »
 La norme ISO/IEC 31010 est une norme d’accompagnement de l’ISO 31000. Elle fournit les lignes directrices permettant de choisir et d’appliquer les techniques systématiques d’évaluation des risques.

- Les normes relatives aux outils de gestion des risques :
 - IEC 60812 : 2006 – Techniques d’analyse de la fiabilité des systèmes – Procédures d’analyse des modes de défaillance et de leurs effets (Analysis Techniques for system reliability – Procedures for failure mode and effects analysis – FMEA)
 - IEC 61882 : 2001 – Analyse de risques et d’opérabilité (Operability Analysis – HAZOP)
 - IEC 61025 : 2006 – Analyse de l’arbre des défaillances (Fault Tree Analysis – FTA)
 - NF V01-006 : 2008 – Hygiène des aliments – Place de l’HACCP et application de ses principes pour la maîtrise de la sécurité des aliments et des aliments pour animaux (Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP)

A côté de ces normes, il existe un document couramment utilisé dans l’industrie pharmaceutique en matière de gestion de risques, la guideline ICH Q9 centrée sur les risques qualité.

II.2. Terminologie associée au management des risques

La norme ISO/IEC Guide 73 mise à jour en 2009 donne les définitions suivantes :

- **Management des risques**

Activités coordonnées dans le but de diriger et piloter un organisme vis-à-vis du risque.

- **Evaluation du risque**

Processus de comparaison des résultats de l'analyse du risque avec les critères de risque afin de déterminer si le risque et/ou son importance sont acceptables ou tolérables.

NOTE : L'évaluation du risque aide à la prise de décision relative au traitement du risque.

- **Analyse du risque**

Processus mis en œuvre pour comprendre la nature d'un risque et pour déterminer le niveau de risque.

NOTE 1 : L'analyse du risque fournit la base de l'évaluation du risque et les décisions relatives au traitement du risque.

NOTE 2 : L'analyse du risque inclut l'estimation du risque.

La maîtrise et la gestion des risques sont deux termes largement employés qui ne figurent dans la norme ISO/IEC Guide 73 mise à jour en 2009. La définition de la Maîtrise des risques apparaissait dans la version précédente de la norme en 2002.

- **Maîtrise des risques**

Actions mises en œuvre pour appliquer les décisions de gestion du risque. (ISO/IEC Guide 73 : 2002)

La version de 2009 de la norme ISO/IEC Guide 73 introduit la notion de :

- **Moyen de maîtrise**

Mesure qui modifie un risque.

NOTE 1 : Un moyen de maîtrise du risque inclut n'importe quels processus, politique, dispositif, pratique ou autres actions qui modifient un risque.

NOTE 2 : Un moyen de maîtrise du risque n'aboutit pas toujours nécessairement à la modification voulue ou supposée.

La guideline ICH Q9 donne la définition de :

- **Gestion du risque**

Application systématique de la politique, des procédures et des pratiques de gestion de la qualité lors de l'appréciation, de la maîtrise, de la communication et de l'examen du risque.

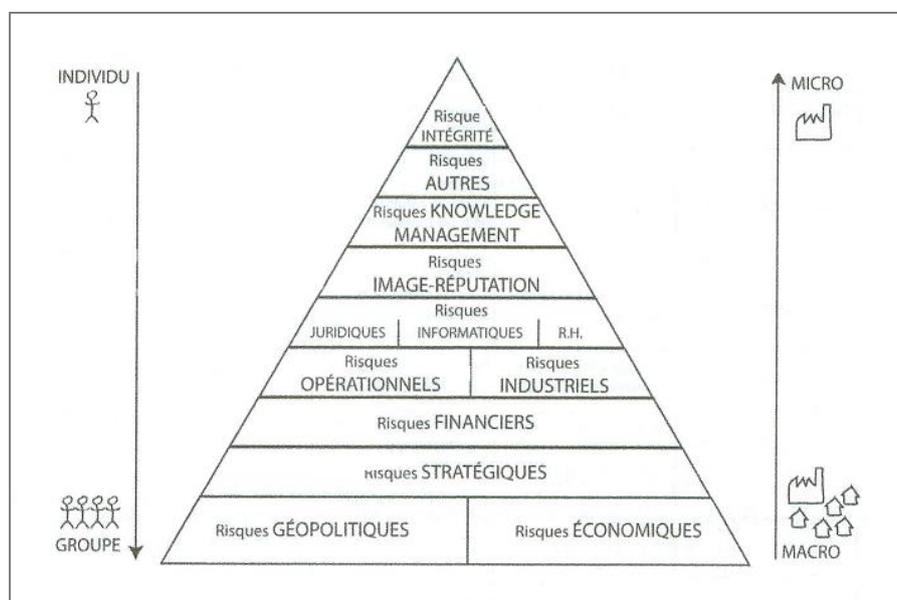
II.3. Les risques de l'entreprise

L'entreprise est confrontée à différents types de risques dont les sources sont l'entreprise elle-même et son environnement.

L'entreprise est elle-même productrice de risques du fait de ses activités, de son organisation et de son personnel. Les risques peuvent également être produits par l'environnement géopolitique, économique, social et technique dans lequel l'entreprise évolue.

Plusieurs auteurs proposent de classer les risques auxquels est confrontée l'entreprise. Les classifications diffèrent selon les auteurs en fonction de leurs expériences et de leur compétence initiale, selon que l'auteur soit par exemple une personne de la finance ou un ingénieur.

J.-D. Darsa, auteur de « la gestion des risques en entreprise » présente une classification sur une base de treize grandes classes de risques. [24]



Source : J.-D. Darsa, 2013, p. 72

Figure 7 : représentation pyramidale des treize classes de risques

Cette représentation visuelle des différentes classes de risques présentées dans une structure pyramidale est compatible avec tous les secteurs d'activité et quel que soit le profil de l'organisation (ancienneté, taille, etc...). Les risques sont présentés, de haut en bas de la pyramide, de l'individu vers le groupe, et de bas en haut, du macroéconomique au microéconomique.

J. Le Ray expose dans son livre « Gérer les risques. Pourquoi ? Comment ? » deux types de classification dont les approches diffèrent.

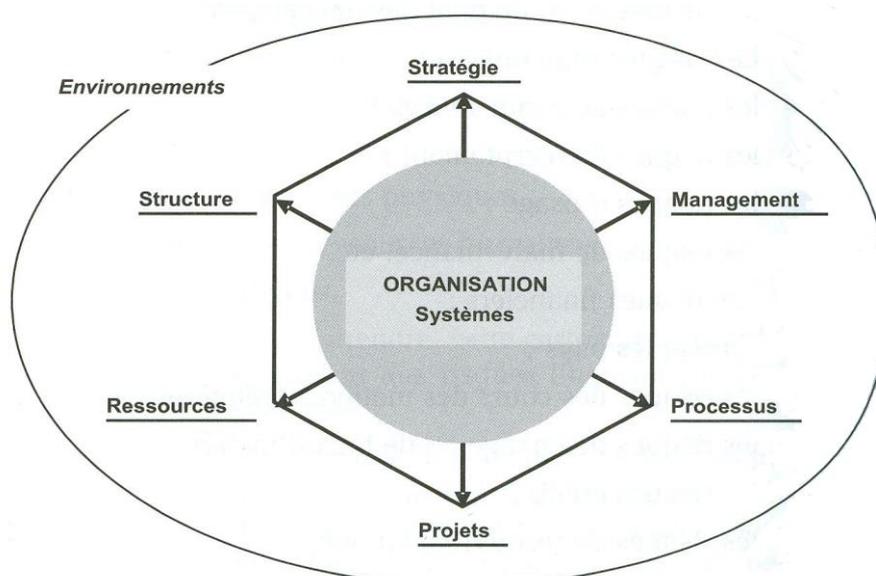
L'approche financière selon l'inventaire dressé par la Société Ernst & Young répertorie quatre classes principales de risques : les risques stratégiques, les risques financiers, les risques de savoir, et les risques opérationnels.

L'approche ressources adoptée par l'Association Française de Normalisation (AFNOR) s'appuie sur une classification des ressources de l'entreprise en quatre catégories : les risques technologiques, les risques humains, les risques financiers, les risques informationnels, auxquels s'ajoutent les risques naturels.

Le troisième type de classification, proposé par J. Le Ray, fait appel aux pratiques de l'organisation et aux techniques du diagnostic organisationnel.

Cette approche organisationnelle est organisée autour de trois axes :

- Axe stratégie / projet : l'organisation suppose l'existence d'un but et d'une stratégie élaborée pour atteindre le but. Cette stratégie entraîne la mise en œuvre de projets.
- Axe management / ressources : pour exécuter la stratégie, l'organisation a besoin de ressources, ce qui suppose en parallèle un management de ces ressources.
- Axe opérationnel : l'organisation structure et équilibre ses ressources par fonction et décrit, au travers de règles d'attribution, de contribution et de rétribution, le rôle imparti à chacune d'elles.



Source : J. Le Ray, 2010, p. 262

Figure 8 : approche organisationnelle pour le classement des risques

Cette classification, qui tient compte de l'environnement dans lequel l'organisation est immergée, répertorie sept catégories : les risques stratégiques, les risques projets, les risques de structure, les risques de management, les risques processus, les risques ressources, et les risques environnementaux.

Tout comme la classification de J.-D. Darsa, la classification de J. Le Ray dans une approche organisationnelle prend en compte l'organisation dans son ensemble et l'environnement dans lequel elle se situe.

La classification de J. Le Ray possède cependant un intérêt particulier dans le sens où elle présente de manière plus exhaustive les risques auxquels fait face l'entreprise.

Il existe aussi d'autres classifications qui mettent plus ou moins en valeur certains types de risques en fonction du point de vue adopté par l'auteur.

Nous venons de présenter quelques classifications de risques généraux. Les entreprises pharmaceutiques sont confrontées à ces risques auxquels s'ajoutent des risques spécifiques liés à leur secteur d'activité. Les sites de fabrication pharmaceutique sont bien sûr concernés en particulier par les risques liés à la production mais les risques qui constituent une préoccupation majeure pour les industriels sont les risques qualité. La fabrication et l'utilisation de produits pharmaceutiques entraînent nécessairement des risques. La gestion des risques qualité vise avant tout à protéger le patient vis-à-vis des risques liés à l'usage de ces produits. La qualité des produits pharmaceutiques doit être maintenue tout au long de leur cycle de vie. Afin de garantir un haut niveau de qualité des produits pour le patient, les entreprises mettent en place un Système Qualité en y intégrant la gestion des risques.

PARTIE 2 – GESTION DES RISQUES QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

I. La Qualité dans l'industrie pharmaceutique

I.1. Définition de la Qualité

La Qualité est une notion générale extrêmement large, qui s'applique aux services et aux biens, aux produits naturels ou manufacturés. Selon la norme NF X 50-120, la qualité est définie comme l'« ensemble des propriétés et des caractéristiques d'un produit ou service lui conférant l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ».

La qualité d'un produit peut être explicite ou implicite, subjective ou objective selon le point de vue du client ou de l'entreprise. Ainsi, le client perçoit la qualité de façon subjective autour de laquelle apparaît la notion d'attentes clients. Cette subjectivité, l'entreprise doit pouvoir la traduire de manière objective en démarche opérationnelle afin de fournir un produit conforme aux spécifications établies.

La qualité d'un produit ou d'un service est multidimensionnelle et s'appréhende selon 4 phases :

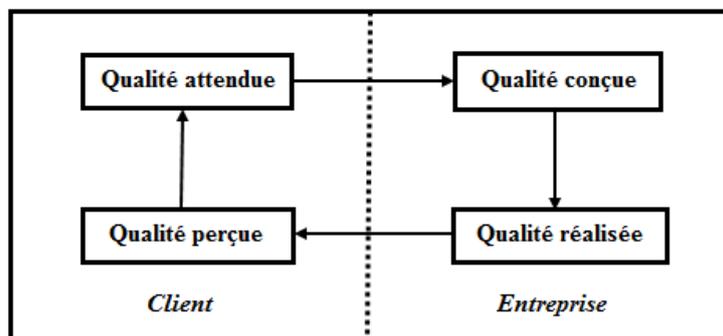


Figure 9 : les quatre phases de la Qualité [22]

L'entreprise doit gérer au mieux les interfaces entre ces 4 phases :

- La qualité attendue par le client, qui donne lieu à la qualité spécifiée par le contrat établi entre le client et l'entreprise ;
- La qualité conçue par l'entreprise ;
- La qualité réalisée avec les caractéristiques objectives du produit, définies et comparées par rapport aux spécifications établies ;
- La qualité perçue qui comprend les appréciations subjectives du client.

La Qualité ne concerne pas uniquement les caractéristiques des produits manufacturés. Pour les entreprises, la Qualité est devenue une performance. Elle vise à satisfaire au mieux les clients, et permet également d'obtenir une position avantageuse sur les marchés concurrentiels.

I.2. Evolution de la Qualité : du contrôle au système de management

Tout un lexique entoure le terme Qualité pour définir les différentes composantes qui existent au sein des entreprises :

- Le contrôle qualité
- La maîtrise de la qualité
- L'assurance de la qualité
- Le système qualité
- Le management de la qualité

Pour expliquer ces termes, il est plus aisé de reprendre l'histoire de la Qualité. Née aux Etats-Unis, la Qualité a été mise en place et développée au Japon après la seconde guerre mondiale.

Le concept de « Qualité » dans l'environnement industriel débute avec le « contrôle qualité ». Le « contrôle qualité » est apparu vers les années 1900, au moment où les principes d'Organisation Scientifique du Travail prônés par F.W. Taylor se traduisaient par la décomposition des activités productives en opérations élémentaires indépendantes les unes des autres. L'application de ces principes d'organisation du travail a fait apparaître le principe d'inspection de la qualité. En 1924, la Western Electric Company sépare les activités de contrôle de la fabrication en créant un département qualité indépendant. [27]

La Qualité n'est pas pour autant limitée aux contrôles effectués dans les entreprises.

Dans les années 1930 à 1960, des spécialistes américains, A.V. Feingenbaum, W.E. Deming, W.A. Shewart et J.M. Juran établissent les fondements du Management de la Qualité :

- W.A. Shewart et J.M. Juran ont tous deux fait partie de l'équipe dont la mission était d'optimiser la qualité finale de la production de la Western Electric Company. Les méthodes ont été mises en place en 1924 chez Bell Telephone Laboratories avec W.A. Shewart qui crée le « contrôle statistiques des productions ». Ces méthodes, apparues chez Bell Telephone, ont été appliquées au sein du groupe I.T.T. (International Telegraph & Telephone) et ont montré des résultats probants après la guerre dans la plupart des filiales européennes. [27]
- W.A. Shewart a publié en 1931 *Economic Control of Quality manufactured product*, dans lequel il présente les objectifs de la gestion de la qualité, ainsi que l'outil statistique qui permet de les atteindre. W.A. Shewart est l'un des premiers à avoir compris l'intérêt des méthodes statistiques dans les systèmes industriels.

- A.V. Feingenbaum a publié en 1945 *Quality as a management*, et *Total Quality Control* en 1951, ouvrages dans lesquels il élargit la démarche qualité à une dimension préventive des contrôles. Le terme de contrôle qualité perd son sens restrictif relatif à l'inspection pour prendre un sens global assimilé à la maîtrise de la qualité.
- J.M. Juran a fait paraître en 1951 *Quality Control Handbook*, ouvrage qui a participé à la diffusion de la gestion de la qualité dans le monde et notamment au Japon, et qui a longtemps été considéré comme une référence. En 1954, il a mis l'accent sur une conception « totale » du contrôle de la qualité qui consiste à mobiliser l'ensemble du personnel et de la direction pour améliorer la qualité.
- W.E. Deming a publié un livre *Out of the Crisis*, livre largement diffusé dont la traduction française est « Qualité, la Révolution du Management ». W.E. Deming est surtout connu pour avoir développé le concept qualité de PDCA (Plan, Do, Check, Act). [25]-[27]

Développée dans la moitié du XXe siècle, la maîtrise de la qualité s'accompagne aujourd'hui d'un degré de formalisme pouvant aboutir à certaines dérives en transformant la démarche initiale en démarche procédurière. La maîtrise de la qualité est assimilée à une célèbre devise : « Ecrire ce que l'on a fait, faire ce que l'on a écrit, écrire ce que l'on a fait ».

L'Assurance de la Qualité est née dans les années 1950 aux États-Unis dans les programmes spatiaux, militaires, nucléaires et aéronautiques. Il s'agissait d'une démarche visant à prévenir tout risque de dysfonctionnement, qui consistait à définir les tâches, à veiller à la formation et à la compétence des personnels, et à la disposition d'outils et de documents utiles. Aujourd'hui, l'Assurance de la Qualité, appelée également Système d'Assurance de la Qualité, est un ensemble de règles permettant de mesurer les performances pour garantir le niveau de qualité souhaité des produits et des services.

Vers 1960, la Qualité prend une véritable dimension aux États-Unis, en s'intégrant au système de gestion industrielle. Au-delà de la volonté d'apporter la preuve en externe de la qualité de leur produit, les entreprises utilisent désormais la qualité comme outil de management interne en intégrant la qualité à tous les niveaux de l'organisation. L'objectif reste la satisfaction des clients et la recherche constante de l'amélioration de la qualité. Il s'agit à ce niveau de qualité totale ou Total Quality Management (TQM).

Vers 1980 paraissent les normes de la série 9000 sur lesquelles s'appuient bon nombre d'entreprises en vue d'une certification de leur système qualité. Démarche volontaire de la part des entreprises, la certification constitue un moyen de communication vis-à-vis de ses clients et de ses fournisseurs. Elle montre l'aptitude de l'entreprise à maîtriser la qualité de ses produits et de

ses services. Les normes ISO de la série 9000 relatives aux systèmes de gestion de la qualité, comportent un ensemble de textes servant de référentiel aux entreprises :

- ISO 9000 – principes essentiels et terminologie ;
- ISO 9004 – lignes directrices pour l'amélioration ;
- ISO 9001 qui liste les exigences relatives au système de management de la qualité.

Avec la mise à jour en 2000 de la norme ISO 9000 apparaît la définition de Système de Management de la Qualité. Il s'agit d'un « système de management permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité ».



Source : D'après le tableau de P. Durieux, 1997, p. 52

Figure 10 : relations entre les différents termes de la Qualité

Le schéma ci-dessus montre les relations entre les différents termes de la Qualité. Nous distinguons :

- Le Système Qualité avec son organisation, les procédures et leur formalisation, les processus et les moyens mis en œuvre
- Le Management de la Qualité avec la détermination de la politique qualité et de planification.

La norme ISO 9000 version 2000 donne les définitions suivantes :

- La planification de la qualité : « partie du management de la qualité axée sur la définition des objectifs qualité et la spécification des processus opérationnels et des ressources afférentes, nécessaires pour atteindre les objectifs qualité ».
- La politique qualité : « orientations et intentions générales d'un organisme relatives à la qualité telles qu'elles sont officiellement formulées par la direction ».

La relation qui lie le Management et la Qualité peut être vue de deux façons. Le « Management par la Qualité » fait de la Qualité une valeur stratégique vis-à-vis en particulier des marchés concurrentiels, alors que le « Management de la Qualité » consiste à gérer la Qualité comme une performance.

II. La gestion des risques qualité : exigences réglementaires et textes non opposables

II.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Le chapitre 1 des BPF « Système Qualité Pharmaceutique » indique que « la personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante ». Pour atteindre cet objectif, l'entreprise doit mettre en place un Système Qualité en y intégrant les BPF et la Gestion du risque qualité. Les concepts fondamentaux des BPF et de la gestion du risque qualité sont intriqués avec ceux de la gestion de la qualité.

Le processus de Gestion du risque qualité est explicitement mentionné aux points 1.12 et 1.13. du chapitre 1 des BPF.

Le point 1.13. indique : « Le système de gestion du risque qualité doit garantir que :

- L'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement liée à la protection du patient,
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré ».

Par ailleurs, le point 1.12. spécifie que la Gestion du risque peut être mise en œuvre de façon prospective ou rétrospective.

Depuis mars 2014, les BPF ont intégré en totalité le texte ICH Q9 « Gestion du risque qualité », document non opposable, dans une partie III intitulée « Documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication ». Auparavant, le texte figurait en annexe 20 de la partie 1 des BPF depuis mars 2008.

II.2. L'ICH Q9 « Gestion du risque qualité »

La guideline ICH Q9 « Gestion du risque qualité » a été adoptée par le Comité Directeur ou Steering Committee le 9 novembre 2005. [2] Elle présente les principes et les outils de gestion des risques applicables aux différents aspects de la qualité pharmaceutique.

L'objectif de ce document est de formaliser une approche systématique de gestion des risques qualité pour coordonner, faciliter et améliorer le processus décisionnel fondé sur les connaissances scientifiques en lien avec les risques.

Les recommandations stipulées dans le texte recouvrent les différentes étapes du cycle de vie d'un produit, du développement à la distribution sur le marché, ainsi que l'inspection et la revue des produits. Les recommandations concernent les substances actives, les médicaments, les produits biologiques, les biotechnologies, et l'utilisation de matières telles que les solvants, les excipients, et les articles de conditionnement. [2]

Indépendant des autres documents qualité tout en les étayant, l'ICH Q9 complète les pratiques, exigences, normes et guidelines existant dans l'industrie pharmaceutique et dans le domaine réglementaire. Il sert de support aux industriels et aux autorités compétentes dans leur évaluation des risques qualité.

Comme l'ICH Q9 est un référentiel non opposable, sa mise en place ne peut pas être activement inspectée. Néanmoins les inspections se concentrent sur les activités de gestion du risque qualité en relation avec les déviations, les change control, et les CAPA. Il s'agit pour les inspecteurs de vérifier l'intégration de la gestion des risques qualité dans le système qualité global. Comme le souligne d'ailleurs les BPF au chapitre 1 « Système qualité pharmaceutique ». « Pour atteindre plus sûrement cet objectif de la qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre, intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité ».

II.3. L'ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique »

La ligne directrice ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique », document non opposable, décrit un modèle global de Système de Management de la Qualité pour l'industrie pharmaceutique.

La mise en œuvre du modèle ICH Q10 vise trois principaux objectifs présentés au point 1.5. de la ligne directrice. L'ICH Q10 recommande l'utilisation de la Gestion des risques qualité pour deux des trois objectifs :

- 1- Assurer la réalisation de produits de qualité,
- 2- Etablir et maintenir une phase de maîtrise,
« La Gestion du risque qualité peut être utile à la définition des systèmes de contrôle et de surveillance ».
- 3- Faciliter l'amélioration continue.
« La Gestion du risque qualité peut être utile pour identifier et hiérarchiser les secteurs d'amélioration continue ».

La Gestion des risques qualité est présentée au point 1.6.2. comme faisant partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace. De plus, il est mentionné qu' « elle peut permettre une approche proactive pour identifier, évaluer scientifiquement et contrôler des risques potentiels de qualité. Elle facilite l'amélioration continue de la performance du procédé et de la qualité du produit, tout au long de leur cycle de vie »

II.4. FDA's Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century : A Risk-based Approach

En 2004, la FDA a publié le rapport final de la « FDA's Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century : A Risk-Based Approach ». L'un des objectifs du document est d'encourager la mise en œuvre d'approches fondées sur le risque qui mettent l'accent sur les domaines critiques. Un autre objectif majeur est de faciliter l'application de techniques de gestion de la Qualité et la mise en œuvre d'approches de systèmes de la Qualité.

Le document présente le système de gestion de la qualité et la gestion des risques comme des outils qui peuvent être utilisés pour aider à assurer la qualité de la fabrication. Ils permettent aux fabricants de détecter, analyser, corriger et prévenir les problèmes, et d'améliorer continuellement les processus de fabrication.

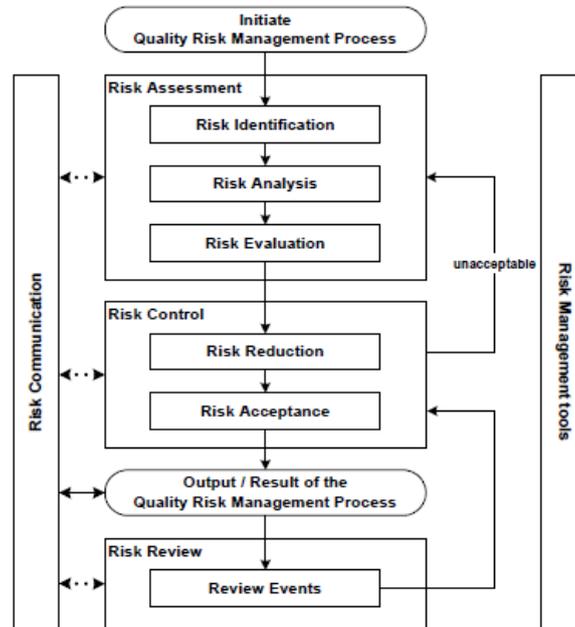
Le texte évoque aussi l'application de l'approche fondée sur le risque aux inspections effectuées par la FDA. Le but est d'utiliser les ressources pour les inspections de façon plus efficace en établissant des priorités en fonction du niveau de risque des sites de fabrication.

II. Processus de gestion du risque qualité selon l'ICH Q9

La gestion du risque qualité est un processus d'identification, d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité.

L'ICH Q9 en partie III des BPF fournit un modèle de gestion du risque qualité régi par deux principes essentiels :

- L'évaluation du risque qualité basée sur les connaissances scientifiques et ayant pour finalité la protection du patient,
- le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion des risques qualité, proportionné au niveau de risque considéré.



Source : Partie III des BPF, ICH Q9 - Gestion du risque Qualité, 2009

Figure 11 : aperçu du processus de gestion des risques qualité

La gestion des risques peut se faire sous forme d'études approfondies réalisées par des équipes pluridisciplinaires en utilisant des méthodes d'analyse de risques. Elle peut aussi prendre la forme d'évaluations simples effectuées par un ou plusieurs experts.

Le choix de la forme dépend des informations contextuelles et des données collectées par ailleurs qui concernent la nature du risque, le danger et l'impact potentiel pour les patients et pour l'entreprise.

II.1. Présentation du processus de gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité est un processus systématique qui comporte quatre étapes :

- 1- L'appréciation du risque
- 2- La maîtrise du risque
- 3- La communication sur le risque
- 4- La revue sur le risque

II.1.1. Appréciation du risque

L'appréciation du risque consiste à identifier et analyser les dangers, et à évaluer les risques associés à ces dangers.

1. Identification du risque

La gestion des risques qualité débute par une première étape d'identification des dangers et des risques associés au problème défini.

Cette étape d'identification est effectuée à partir d'informations collectées pouvant inclure des données historiques, des analyses théoriques, des opinions éclairées d'experts.

L'identification des risques répond à la question « qu'est-ce qui peut aller mal ? » en y incluant les conséquences possibles.

Il serait vain de vouloir identifier et traiter tous les risques. Parmi les risques ayant un impact sur l'entreprise, ceux qui remettraient en cause son développement et sa pérennité doivent être identifiés et traités en priorité.

2. Analyse de risque

L'analyse de risque est définie par l'ISO guide 73 : 2009 comme « le processus mis en œuvre pour comprendre la nature d'un risque et pour déterminer le niveau de risque ». Elle peut être qualitative ou quantitative. L'analyse qualitative traite de la nature du risque pour en assurer sa compréhension. Elle vise à identifier les événements à risque, ses causes et ses conséquences. Quant à l'analyse quantitative, elle permet d'estimer le risque en termes de gravité et de probabilité d'occurrence de l'événement redouté.

L'ICH Q9 fournit une liste non exhaustive d'outils d'analyse de risque utilisés dans l'appréciation des risques, outils qui font l'objet d'une présentation détaillée dans la Partie 3 sur les méthodes de gestion des risques. Ce sont pour la plupart des méthodes qualitatives même si certaines mènent parfois aux estimations d'occurrence, de gravité, et de détectabilité du risque. Les résultats des analyses qualitatives et quantitatives fournissent la base de l'évaluation du risque.

3. Evaluation du risque

Une fois le risque identifié et analysé, il est comparé à des critères de risque donnés. La norme ISO/IEC Guide 73 : 2009 précise d'une part que ces critères sont fondés sur les objectifs de l'organisme et sur son contexte externe et interne, et que, d'autre part, ils peuvent être issus de normes, de lois, de politiques, et d'autres exigences.

II.1.2. Maîtrise du risque

La maîtrise du risque est une étape de prise de décision d'acceptation ou de rejet du risque initial ou du risque résiduel sur la base des estimations qualitatives ou quantitatives. Pour ramener les risques inacceptables à un niveau acceptable, des actions seront entreprises afin de réduire ou d'éviter les risques.

Plusieurs méthodes existent pour réduire les risques. Le risque étant caractérisé par l'occurrence et la gravité, les actions porteront sur la modification de l'une ou l'autre de ces deux grandeurs. Des actions pourront également être engagées sur la détectabilité intervenant dans la cotation du risque.

Les instruments pouvant être utilisés pour réduire les risques sont :

- La *prévention* qui agit sur la probabilité d'occurrence de l'événement redouté ;
- La *protection* qui vise à limiter la gravité des conséquences de l'événement ;
- La suppression qui élimine le risque par renoncement à une activité à laquelle le risque est associé ;
- Le *transfert contractuel* pour réduction qui consistait à sous-traiter l'activité pour laquelle un risque existe. Cette action revient à ce que le risque soit supporté par une autre entité juridique qui exécute la prestation. Pour autant cette action n'élimine pas les risques et n'exonère pas totalement l'entreprise qui sous-traite l'activité. Elle permet néanmoins de déduire le risque ;
- La *ségrégation par partition* qui consiste à dissocier une activité, par exemple le stockage des matières premières en deux endroits ;
- La *ségrégation par duplication* qui permet d'annuler les conséquences d'un sinistre, puisque le « double » entre en service lorsque la ressource « première » est hors d'usage ;
- Les *stratégies après sinistre* qui agissent sur la gravité. Il s'agit de limiter les effets induits par l'événement concrétisé en élaborant à froid des stratégies comme la mise en place de plan de secours. [16]

Notons que la prise de décision pour la maîtrise des risques doit prendre en considération la sécurité du patient et le rapport coût-bénéfice. Les études menées doivent démontrer que l'effort d'engagement des actions, associé à un coût, n'est pas supérieur au coût du risque concrétisé.

La prise de décision s'accompagne de l'avis d'experts A. Desroches et al. , dans leur livre « La gestion des risques », mettent l'accent sur la part de subjectivité qui intervient dans le processus de décision : « Dans un processus de décision, c'est ici qu'intervient la perception du risque. Cette « troisième composante » du risque, de nature subjective, peut modifier l'appréciation d'une situation dangereuse par le décideur en modifiant à la hausse ou à la baisse les valeurs des deux composantes objectives ».

II.1.3. Communication sur le risque

La communication se fait à toute étape du processus de gestion du risque. Elle comprend l'échange et le partage d'informations sur les risques et sur la démarche de gestion des risques entre les parties prenantes, c'est-à-dire entre les collaborateurs de l'entreprise, entre l'entreprise et les autorités compétentes, et entre l'entreprise et le patient.

Les informations communiquées peuvent concerner l'existence, la nature, la forme, la probabilité, la gravité, la détectabilité, la maîtrise, le traitement et d'autres aspects du risque qualité.

La communication porte aussi sur les résultats obtenus qui doivent être documentés de façon appropriée.

II.1.4. Revue du risque

Les résultats du processus de gestion des risques qualité doivent être régulièrement revus pour prendre en compte les nouvelles connaissances et l'expérience acquises au travers des revues annuelles qualité produits, de la gestion des non-conformités, et des audits réalisés.

Le processus de gestion des risques qualité continue à être mis en œuvre pour prendre en compte les nouveaux événements qui peuvent avoir un impact sur la décision initiale. La fréquence de revue est directement liée au niveau de risque et à la survenue de nouveaux événements.

III. Gestion des risques qualité et inspections

La guideline ICH Q9, qui traite de la gestion des risques qualité, s'adresse aux industriels ainsi qu'aux autorités compétentes. Dans les exemples d'application de l'annexe II de la ligne directrice sont présentés les principes et les outils pouvant être utilisés par les autorités compétentes dans les activités d'inspection et d'évaluation.

Les inspections effectuées sur un site de production pharmaceutique visent à :

- Vérifier le respect des dispositions législatives et réglementaires,
- Contrôler les activités relatives aux autorisations qui ont été délivrées,
- Apprécier, pour une activité ou un produit, la conformité des pratiques des industriels aux bonnes pratiques et aux référentiels en vigueur,
- S'assurer de la capacité des industriels à produire des données et / ou des produits de qualité,

- Mener des investigations après le signalement d'un défaut qualité, d'un incident ou d'un événement significatif,
- Recueillir les faits nécessaires à la conduite d'actions administratives telles que l'émission du certificat BPF, les mises en demeure pouvant déboucher sur un retrait partiel ou total de l'autorisation d'ouverture de l'établissement.

L'inspection permet d'instaurer une confiance dans les pratiques des fabricants responsables de la qualité et de la sécurité des produits qu'ils fabriquent.

L'inspection se déroule en plusieurs étapes :

- La programmation de la mission d'inspection dans le cadre du programme annuel des inspections, ou à la suite d'un signalement ou d'une saisine,
- Le lancement de l'inspection,
- La conduite de l'inspection,
- La rédaction du rapport de l'inspection,
- La proposition, le cas échéant, de suites administratives, ordinaires ou pénales,
- La rédaction d'une synthèse qui porte sur la mission réalisée ou éventuellement sur plusieurs missions d'inspection.

L'intégration de la gestion des risques qualité dans les opérations d'inspection peut servir à :

- Aider à allouer les ressources dans le cadre de la planification, de la périodicité, et du contenu des inspections ;
- Mesurer les conclusions des inspections ;
- Déterminer l'opportunité et le type de suivi administratif ou réglementaire des inspections ;
- Identifier les risques pour lesquels un échange entre les inspecteurs et les évaluateurs s'avère nécessaire afin de s'assurer de leur maîtrise.

Nous allons développer l'une des applications de la gestion des risques qualité dans la programmation des inspections de l'ANSM, et des inspections de la FDA.

III.1. Inspections de l'ANSM

Les principes de gestion des risques qualité ont été introduits en 2011 dans la réglementation européenne, puis intégrés par Décret dans le Droit français en 2012.

La Directive européenne 2011/62/UE du 8 juin 2011 indique :

- A l'article 111 1a : « *L'autorité compétente de l'Etat membre concerné en coopération avec l'Agence veille au respect des exigences légales applicables aux médicaments en effectuant **des inspections, si nécessaire inopinées**... Cette coopération consiste en un partage d'informations avec l'Agence à la fois sur les inspections prévues et sur les inspections réalisées. Les Etats membres et l'Agence coopèrent pour la coordination des inspections dans les pays tiers.* »
- A l'article 111 1b : « *L'autorité compétente de l'Etat membre concerné dispose d'un système de surveillance y compris au moyen d'**inspections effectuées à une fréquence appropriée en fonction du risque**, dans les locaux des fabricants, des importateurs ou les distributeurs de **substances actives** établis sur leur territoire... » [31]*

L'article 111 1b de la Directive européenne 2011/62/UE porte sur les inspections effectuées en fonction du risque. La réglementation énonce une prise en considération du risque dans la programmation des inspections réalisées par les autorités compétentes.

Au niveau national, l'article 111 de la Directive européenne a été transposé en Droit interne par le Décret n°2012-1562 du 31 décembre 2012. La transposition a donné lieu à la modification de plusieurs articles du Code de Santé Publique. L'article R.5313-4 du Code de Santé Publique indique « *Afin de contrôler l'application des lois et règlements [...] procèdent, **en fonction notamment du risque susceptible d'affecter la qualité ou la sécurité des produits, à l'inspection, le cas échéant inopinée, des établissements pharmaceutiques [...] ainsi que des établissements assurant la fabrication, l'importation et la distribution de **matières premières à usage pharmaceutique.**** » [32]*

En France, l'autorité compétente est l'ANSM ou Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. L'une des missions principales est de garantir la sécurité des produits de santé. Pour mener à bien cette mission, l'ANSM procède à l'évaluation scientifique et technique de la qualité, de l'efficacité et la sécurité d'emploi des produits de santé. Elle effectue une surveillance continue des effets indésirables. L'ANSM réalise également l'inspection des établissements exerçant des activités de fabrication, de distribution, d'importation, de pharmacovigilance, ou ceux conduisant des essais cliniques. Les inspections portent sur la vérification des conditions de fabrication et de distribution des médicaments mais aussi sur les systèmes de pharmacovigilance. L'ANSM intervient tout au long du cycle de vie des produits de santé, de l'inspection des matières premières à l'inspection des systèmes de vigilance.

Fin 2012, l'ANSM a recensé en France 706 établissements pharmaceutiques dont 541 fabricants. Fin 2014, elle en a recensé 1006 dont 440 fabricants. Sur les 699 inspections réalisées par l'ANSM en 2014, 263 concernent le domaine du médicament. [35] Ces inspections représentent 27 % du nombre total des inspections. Le nombre d'inspections sur site des établissements pharmaceutiques (exploitants, fabricants et distributeurs) a diminué ces quatre dernières années, passant de 344 inspections en 2010 à 245 en 2014.

Inspection des établissements pharmaceutiques (exploitants, fabricants et distributeurs)	2010	2011	2012	2013	2014
Inspections sur site	344	321	276	204	245
- dont en France	269	236	244	188	227
- dont à l'étranger	85	85	32	16	18

Source : rapport d'activité de l'ANSM de 2014, 2015

Tableau 3 : Nombre d'inspections ANSM des établissements pharmaceutiques par an, de 2010 à 2014

Les pratiques d'inspection de l'ANSM ont évolué ces dernières années avec l'approche de gestion du risque. La parution de l'annexe 20 des Bonnes Pratiques de Fabrication en mars 2008 a marqué le point de départ d'une démarche de gestion des risques qualité qui concerne les industriels et les inspectorats.

En juillet 2007, un cercle d'experts PIC'S avait été initié pour mettre en place et développer l'approche de gestion des risques qualité de façon homogène dans les inspectorats européens. Créé en 1995, le schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique dénommé PIC/S (Pharmaceutical Inspection Coopération Scheme) est une structure qui regroupe 46 autorités compétentes sur le plan international. Les buts visés par le PIC/S sont l'harmonisation internationale des BPF, la création d'un réseau international d'inspecteurs, l'échange d'informations et d'expériences en matière de BPF, la formation des inspecteurs, et la mise en place de systèmes de gestion de la qualité dans les inspections. En 2007, plusieurs groupes de travail ont été constitués pour mettre en place la gestion des risques qualité sur deux axes principaux. Il s'agit d'une part de la conduite des inspections avec la prise en compte de la gestion des risques mise en place dans les établissements pharmaceutiques, et d'autre part, de la planification des inspections. Suite aux réunions des cercles d'experts, le PIC/S a publié en janvier 2012 une procédure intitulée « *A Recommended Model for Risk-based Inspection Planning in the GMP Environment* » qui recommande l'adoption d'une approche de gestion des risques qualité dans la planification des inspections. La parution de ce texte a donné lieu à la modification de la procédure de l'EMA « *A Model for Risk Based Planning for Inspections of Pharmaceutical Manufacturers* » approuvée en novembre 2007 et mise à jour en 2013.

En 2013, l'ANSM a mis en œuvre des travaux méthodologiques qui concernent la programmation des inspections en fonction du risque. Le système développé par la Direction de l'Inspection de l'ANSM trouve son origine dans les textes précédemment cités de l'EMA et du PIC/S. [39]

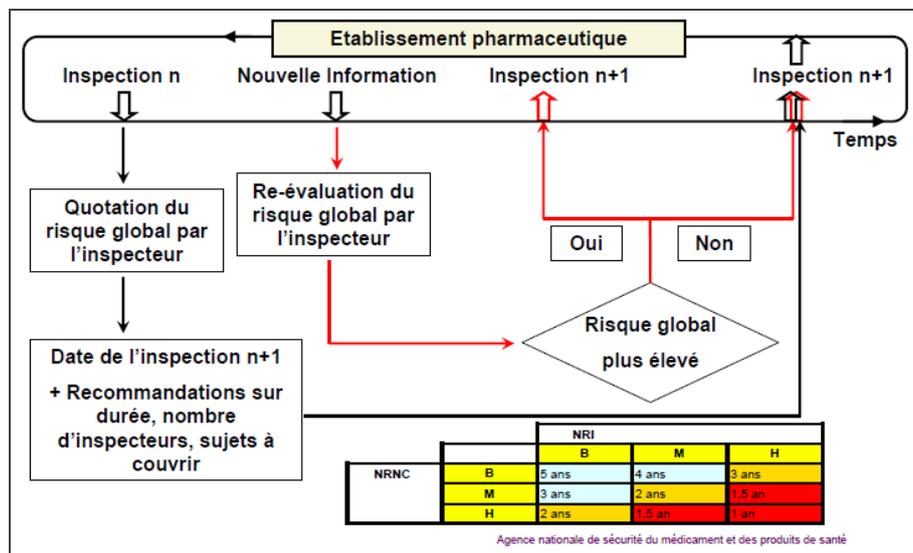
La mise en place de ce système de programmation doit permettre :

- Une meilleure gestion avec une fréquence d'inspection adaptée au niveau de risque,
- Une meilleure utilisation des ressources d'inspection permettant de les concentrer sur les sites qui présentent un niveau de conformité aux BPF insuffisant, et dans d'autres domaines comme la lutte contre la falsification,
- Une plus grande flexibilité globale grâce aux possibilités de modifications et d'ajustement du système.

Une méthodologie de programmation en fonction du risque a été développée en premier lieu dans le domaine des Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP). L'ANSM prévoyait en 2013 d'étendre ce système dès le début 2014 au domaine pharmaceutique, puis progressivement aux autres domaines tels que les essais cliniques, les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques.

Le système de programmation des inspections basée sur le risque, qui a été développé en 2013, s'applique aux fabricants, distributeurs et importateurs de MPUP situés en France dont les sites ont déjà été inspectés. Sont exclues du champ d'application, les MPUP stériles dont les inspections sont réalisées à date fixe, les sites non encore inspectés, les sites non conformes ou présentant un dysfonctionnement notable, et les inspections pour cause particulière.

Le rythme des inspections MPUP est défini à partir d'un Risque global qui se compose de deux types de risque : le Risque intrinsèque et le Risque de non-conformité. Le Risque intrinsèque est déterminé à partir de critères comme le nombre de MPUP, leur usage, le type d'installation ou encore le type de procédé de fabrication. Pour le Risque de non-conformité, les critères sont par exemple : le nombre d'écarts majeurs, le nombre d'écarts « autres », la mise en œuvre du plan d'action de la dernière inspection. La date de la prochaine inspection (inspection n+1) est définie en fonction du niveau de risque global déterminé en combinant les deux types de risque. Le niveau de Risque global haut, moyen, bas constitue le critère pour déterminer les échéances d'inspection d'un fabricant, allant de 1 an pour un risque haut à 5 ans pour risque bas. Pour un distributeur l'échéance est de 7 ans maximum. Un exemple pratique de cotation est présenté en Annexe 1.



Source : Viornery L., ANSM, 2013

Figure 12 : schéma du système de programmation des inspections MPUP en fonction du risque

III.2. Inspections FDA

III.2.1. Programmation des inspections

Aux Etats-Unis, l'autorité compétente est la FDA ou Food and Drug Administration dont l'une des missions principales est la surveillance de tous les aspects de production et de distribution des médicaments et des produits pharmaceutiques. Cette surveillance s'effectue au travers du contrôle de la qualité réalisé par échantillonnage et analyse des produits dans la distribution, et au travers des inspections des sites de production pharmaceutiques. [41]

Le 21 août 2002, la FDA a annoncé une nouvelle initiative relative à la réglementation de la qualité des médicaments. Cette annonce a été suivie par la publication en septembre 2004 du rapport final « *Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (cGMPs) for the 21st Century – A Risk-Based Approach* ». Dans ce rapport, la FDA identifie « une orientation basée sur le risque » comme l'un des principes directeurs qui conduiraient la nouvelle initiative. Elle indique en outre la mise en œuvre de l'« approche fondée sur le risque » dans le cadre des inspections réglementaires FDA. L'application de cette approche dès la fin 2004 doit permettre d'établir des priorités dans les inspections des établissements pharmaceutiques pour les fabricants de médicaments à usage humain situés sur le territoire national américain. L'approche fondée sur le risque utilisée pour les inspections vise avant tout une utilisation plus efficace des ressources.

En août 2003, la FDA a publié son plan d'action stratégique « *FDA's Strategic Action Plan – Protecting and Advancing America's Health* » dont l'un des buts visés est la gestion efficace des risques. Dans son plan d'actions, la FDA prévoit quatre objectifs pour atteindre ce but. Un de ces objectifs est de fournir une surveillance de haute qualité, tout en étant rentable, des

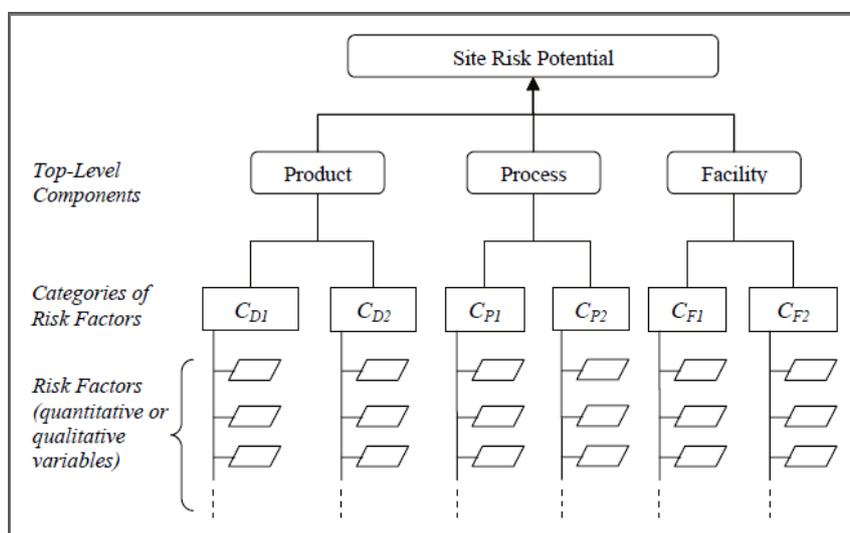
industries de fabrication, de transformation, et de distribution pour réduire les risques. Afin de remplir cet objectif, la FDA a prévu notamment :

- d'appliquer les connaissances scientifiques les plus récentes sur la gestion des risques et sur l'assurance qualité aux exigences de la FDA qui incluent les activités d'inspection cGMP, de conformité et de mise en application,
- de développer de nouvelles approches d'inspection pour utiliser plus efficacement les ressources.

La FDA a mis en place début 2005 pour les inspections de routine un modèle pilote des inspections basées sur le risque pour établir des priorités concernant les établissements pharmaceutiques de médicaments à usage humain situés aux Etats-Unis.

Le modèle a été construit en utilisant une méthode de gestion de risques reconnue et objective, le Classement et filtration des risques ou Risk Ranking and Filtering.

Les priorités pour une inspection sont définies sur la base d'un score global nommé SRP pour Site Risk Potential ou Risque Potentiel du Site. Ce score est calculé à partir de la sélection et de la cotation des facteurs de risque qui ont été déterminés préalablement. Les facteurs de risques sont regroupés en trois catégories appelées « composantes du risque global » : les produits, les process, et les installations.



Source : FDA, Department of Health and Human Services, 2004, p. 10

Figure 13 : schéma conceptuel de l'organisation du modèle d'approche fondée sur les risques pour les inspections

III.2.2. Conduite des inspections : « approche six systèmes »

En 2002, la FDA a instauré une nouvelle approche de la conduite des inspections sur les sites de production et de distribution. L'approche système tend à systématiser les inspections et à améliorer leur efficacité. Elle vise à faire un meilleur usage des ressources.

L'approche s'articule autour de six systèmes :

- Le système qualité
- Le système production
- Le système des installations et des équipements
- Le système logistique / matières
- Le système conditionnement et étiquetage
- Le système laboratoire de contrôle

Le système qualité est celui qui fournit la base au cinq systèmes de fabrication en interrelations.



Source : FDA, U.S. Department of Health and Human Services, 2006, p. 7

Figure 14 : modèle de l'approche six systèmes de l'inspection FDA

La FDA a d'abord mis en place l'approche système, puis le programme de « Compliance » qui reflète les objectifs identifiés dans la « FDA's Strategic Action Plan ». Ces objectifs concernent le développement et la mise en place d'une nouvelle approche d'inspection fondée sur le risque utilisant plus efficacement les ressources de la FDA.

Ce programme établit deux options d'inspection pour évaluer la conformité aux GMP d'un établissement pharmaceutique :

▪ **Option 1 – inspection complète :**

L'inspection porte sur au moins quatre des six systèmes. Elle vise à fournir une évaluation exhaustive de la conformité de l'entreprise aux GMP. Une inspection complète est ordonnée lorsque la FDA dispose de peu ou pas d'informations à propos de la conformité aux GMP ou dans la cadre d'un suivi de mesures réglementaires antérieures.

▪ **Option 2 – inspection abrégée :**

L'inspection abrégée porte obligatoirement sur deux systèmes obligatoires dont l'un doit être le système qualité, avec un système aléatoire sur une base rationnelle d'évaluation. [41]

Le programme de « Compliance » pilote, qui concerne les sites de fabrication de médicaments, a été mis en œuvre officiellement le 1^{er} février 2002 et a été réalisée pour 150 inspections dans six districts des Etats-Unis.

PARTIE 3 – METHODES DE GESTION DES RISQUES

Les risques qualité sont évalués et gérés habituellement par des moyens informels qui utilisent par exemple la compilation d'observations ou les analyses de tendances. Les informations recueillies sont utilisées dans des domaines tels que le traitement des réclamations ou la gestion des défauts qualité. La gestion des risques qualité peut être réalisée également à l'aide de méthodes spécifiques présentées dans le référentiel ICH Q9.

Les méthodes de gestion de risques existantes ont été expérimentées à l'origine dans des secteurs spécialisés tels que l'armement, l'aéronautique et le nucléaire. Les années 1960 ont vu apparaître la plupart des méthodes les plus utilisées comme l'APR, l'AMDEC. Les méthodes de gestion de risques ont été conçues en premier lieu pour améliorer la fiabilité de fonctionnement des systèmes techniques complexes et porteurs de risques élevés pour la sécurité des personnes.

L'industrie pharmaceutique, comme d'autres secteurs industriels, a montré son intérêt pour ces méthodes en les intégrant dans son système de gestion des risques.

Nous allons présenter dans cette troisième partie un panorama des méthodes existantes dans la gestion de risques, qui figurent dans l'ICH Q9.

Il est intéressant de noter la complémentarité des méthodes. En effet, les résultats obtenus (sortie) par une méthode fournissent les données (entrée) pour une autre méthode. Par exemple, l'APR peut être complétée par une AMDEC ou une HAZOP. L'application de deux méthodes successives permet d'étudier plus en détail les parties critiques du système. L'industriel est libre d'adapter ou de combiner ces méthodes en fonction de ses besoins et de ses contraintes.

I. Typologie des méthodes d'analyse de risques

Les méthodes d'analyse de risques peuvent être classées de plusieurs manières.

Nous choisissons de présenter deux types de classement :

I.1. Démarches inductive et déductive

- La démarche *inductive* consiste à identifier les causes puis à représenter les différentes séquences d'événements susceptibles de conduire à un ou plusieurs effets préjudiciables au système. Les méthodes inductives sont appelées aussi méthodes « montantes » car à partir des événements causes définis, elles permettent d'induire les événements redoutés au niveau sous-système ou système.
- La démarche *déductive* consiste à remonter aux causes premières de défaillances en reconstituant le déroulement des événements susceptibles de conduire à ces défaillances. Les méthodes déductives sont appelées aussi méthodes « descendantes » car à partir des événements redoutés définis au niveau sous-système ou système, elles permettent de déduire les causes ou combinaisons de causes.

I.2. Méthodes qualitatives et quantitatives

Les méthodes qualitatives ou quantitatives conduisent toutes les deux à évaluer le niveau de risque inhérent au système.

- Les méthodes *qualitatives* traitent de la nature de la gravité des risques. L'analyse qualitative permet de classer les événements indésirables en fonction par exemple de leur importance relative ou de leur modalité d'apparition.

Ces méthodes ont pour but d'identifier :

- Les événements redoutés suite à la défaillance d'éléments du système,
- Les causes des événements,
- Les conséquences sur le système à travers l'analyse des scénarios,
- Les actions qui peuvent être entreprises.

- Les méthodes *quantitatives* permettent d'évaluer la probabilité d'occurrence et la gravité des risques qui caractérisent un événement redouté.

Ces méthodes ont pour but de :

- Hiérarchiser les événements redoutés ou défaillances du système,
- Evaluer le niveau de sécurité du système ou d'un sous-système.

Les analyses quantitatives peuvent se faire au moyen de calculs de probabilités à partir de l'estimation quantitative de la probabilité d'occurrence d'un événement redouté, ou bien en utilisant des modèles différentiels probabilistes tels que les graphes de Markov ou les réseaux de Pétri. [6]

L'application de méthodes d'analyse quantitatives nécessite au préalable une analyse qualitative la plus exhaustive possible de l'architecture du système, et des modes de défaillances de ses éléments.

A. Desroches et al. souligne cette nécessité, « c'est de l'exhaustivité des analyses qualitatives que dépend la qualité de l'analyse quantitative qui ne peut améliorer par elle-même la sécurité du système étudié ».

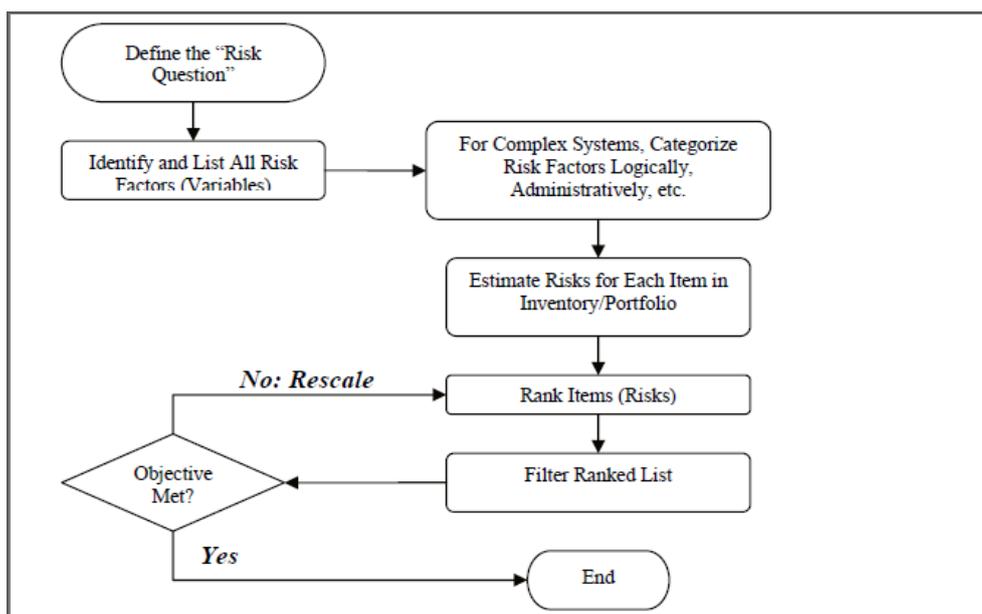
II. Les méthodes de gestion des risques

II.1. RRF (Risk Ranking and Filtering) ou Classement et filtration des risques

La méthode de « Risk ranking and filtering » ou classement et filtration des risques est un outil de gestion des risques qui permet de classer et de comparer les risques entre eux. Le but est de cartographier les risques pour identifier les actions prioritaires.

Plusieurs organismes aux Etats-Unis utilisent la méthode comme la Food and Drug Administration, la National Aeronautics, la Space Administration ou le Department of Defense. Nous pouvons citer quelques exemples d'application tels que la détermination de la fréquence d'inspection/audit, de l'allocation des ressources, du besoin de formation.

Le schéma ci-dessous présente le processus général de classement et filtration des risques.



Source : FDA, Department of Health and Human Services, 2004, p. 5

Figure 15 : processus général de classement et filtration des risques (Risk ranking and filtering)

La méthodologie repose sur un processus d'analyse en 3 phases essentielles :

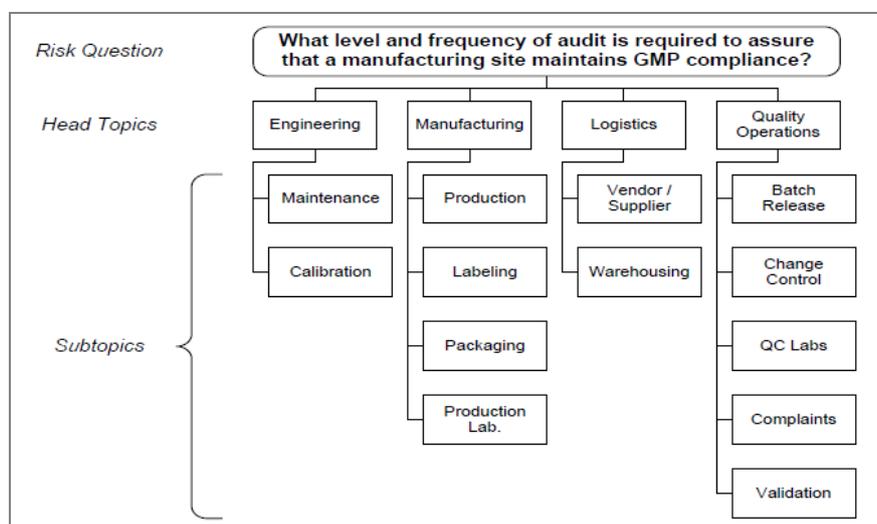
- Identification des dangers et des risques potentiels,
- Estimation des risques,
- Classement et filtration des risques.

Au préalable, il convient de poser la question du risque global faisant l'objet de l'étude. La réponse à cette question constitue le but de l'évaluation qui sera mise en œuvre.

Par exemple : A quelle fréquence un site de fabrication doit-il être audité afin de s'assurer de la conformité BPF ?

1) Identification des dangers et des risques potentiels

Une fois la question posée, le risque initial global est décomposé en plusieurs composantes permettant l'identification des facteurs de risques. Lors d'une séance de brainstorming, l'équipe pluridisciplinaire formée d'experts dresse la liste la plus exhaustive possible des dangers et des risques potentiels dans le système qui a été défini. Les facteurs de risques identifiés sont regroupés en catégories principales et en sous-catégories. Les sous-catégories constituent les facteurs de risques qui impactent directement les risques associés aux catégories principales. Les facteurs de risques sont organisés hiérarchiquement du plus général au plus spécifique en tenant compte du lien causal entre les facteurs de risques et du rapport avec la question initiale.



Source : PQRI, p. 3

Figure 16 : exemple de décomposition du risque initial global en composantes

2) Estimation des risques

Cette deuxième étape est composée de 3 phases :

- *Détermination des critères d'évaluation des risques*

Il s'agit à ce niveau de mesurer la contribution de chacune des composantes du risque initial global. Le modèle d'évaluation le plus simple utilise deux critères : la fréquence et la gravité. L'évaluation peut se faire également en utilisant plus de deux critères. Ce modèle appelé évaluation multifactorielle utilise des critères multiples dépendant du niveau de détail et du degré d'objectivité requis par l'évaluation.

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

Source : PQRI, p. 4

Figure 17 : exemple d'évaluation simple à partir de deux critères : probabilité et sévérité

- *Décomposition des critères en sous-critères*

Afin de clarifier ou de justifier un « risque global », les critères identifiés initialement peuvent être décomposés en sous-critères. En reprenant le premier exemple, la probabilité peut être décomposée comme suit :

Probability
<ul style="list-style-type: none"> • Amount of time since Last Audit • Occurrence of Non-conformances • Ability to Detect Deviations / Defects • Strength of Quality Controls / Support • Adequacy of Staffing Levels

Source : PQRI, p. 5

Figure 18 : exemple de décomposition de critère en sous-critères

- *Evaluation des risques par cotation*

Un système de cotation est conçu à partir des critères d'évaluation identifiés pour chaque composante afin d'établir un score de risque. Chaque composante du risque initial global est évaluée en termes de risque.

Les systèmes de cotation couramment employés sont listés ci-après :

- « Risk Matrix » : méthode simple et visuelle, les matrices de risque permettent de déterminer un niveau de risque sans calcul en utilisant deux critères : la probabilité et la sévérité.
- « +/- scoring scheme » : une étendue numérique centrée sur zéro est attribuée à chacun des critères identifiés.

En se basant par exemple sur une étendue de [-10 ; +10], le score attribué à chaque sera compris entre -10, niveau de risque le plus faible, et +10, niveau de risque le plus élevé. Le score global est calculé en additionnant les scores qui ont été déterminés.

- « Multi-Factor multiplicative scheme » : cette méthode utilise une étendue numérique partant de zéro. Pour chacun des critères identifiés, un score est établi. Le score global est obtenu en multipliant les scores de chaque critère.
- « Weighted scheme » : ce système de cotation tient compte de l'importance de chaque critère par rapport au risque global par le biais d'une pondération. Comme pour les deux décrits précédemment, cette méthode utilise une étendue numérique. Les scores déterminés pour chacun des critères sont pondérés puis additionnés afin de déterminer un score global.

3) Classement et filtration des risques

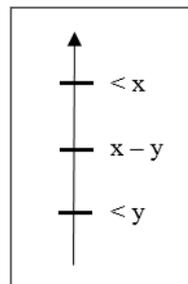
Cette phase de classement des risques a été nommée « filtrage » par Haimès en 1998. Cette étape vise à classer et filtrer les risques en fonction des ressources allouées à la maîtrise des risques.

Le classement des risques comprend :

- La mise en place d'un barème
- Le positionnement des risques en fonction des scores globaux

Les risques possédant un score inférieur au seuil le plus faible sont éliminés. Ceux possédant un score supérieur au seuil le plus élevé sont à traiter en priorité.

x : seuil de risque le plus élevé
y : seuil de risque le plus faible



II.2. APD (Analyse Préliminaire des Dangers) - PHA (Preliminary Hazard Analysis) / APR (Analyse Préliminaire des Risques) – PRA (Preliminary Risk Analysis)

L'Analyse Préliminaire des Dangers (APD) ou Preliminary Hazard Analysis (PHA) a été développée aux Etats-Unis au début des années 1960 dans les domaines aéronautique et militaire. L'Analyse Préliminaire des Risques (APR) associée à l'APD est une méthode d'identification et d'évaluation des risques qui peut être mise en œuvre au stade de conception d'un système en développement ou dès que changent ses conditions d'exploitation telles que les procédures ou l'environnement. L'objectif visé par l'APR est d'évaluer, de hiérarchiser et de maîtriser les risques qui résultent des dangers auxquels le système est exposé.

Pour A. Desroches et al., « l'APR d'un système couvre l'identification et l'évaluation :

- Des incertitudes sur sa mission ;
- Des dangers auxquels il peut être exposé ;
- Des situations dangereuses dans lesquelles il peut se retrouver en conditions normale ou anormale ;
- Des scénarios conduisant à des événements redoutés ;
- Des conséquences sur le système et son environnement ;
- Des traitements de maîtrise des risques ;
- Des actions de gestion des risques résiduels. »

L'APR est composée de deux phases :

1- **APR système** dont les objectifs sont de :

- Définir le périmètre de l'étude qui passe par la description du système ;
- Identifier les situations dangereuses résultant de l'exposition du système aux dangers ;

Et qui comprend quatre étapes :

- Description du système,
- Elaboration de la cartographie des dangers,
- Evaluation des interactions dangers/système,
- Construction de la cartographie des situations dangereuses.

Un exemple de cartographie des dangers est donné ci-après :

Nature ou origine des dangers génériques	Dangers spécifiques associés	Evénements ou éléments dangereux	
Opérationnels	Prestataire (collecte déchets, ménage)	Cahier des charges mal défini	
		Non respect du cahier des charges	
		Changement de prestataire	
	Approvisionnement		Erreur de livraison
			Changement de fournisseur
			Absence de livraison
			Problème de stockage (rupture de stock)
			Mauvaise commande
	Structure des locaux		Surface non-conforme
			Disposition, ergonomie mal adaptée
			Non-conformité (hygiène, ménage)
	Défaut de matériel		Qualité du matériel (ergonomie, fragilité, taille, etc.)
			Quantité insuffisante
Défaut d'entretien			

Source : Desroches A. et al., 2009, p. 52

Tableau 4 : exemple de cartographie des dangers

Le tableau ci-dessous présente le format de cartographie des situations dangereuses, qui regroupe les résultats obtenus de l'APR système :

DANGERS GÉNÉRIQUES	Dangers spécifiques	Événements ou éléments dangereux	Ph/Fct/SS 1				Ph/Fct/SS 2				Ph/Fct/SS 3					
			Ph/F ct/SS 11	Ph/F ct/SS 12	Ph/F ct/SS 13	Ph/F ct/SS 14	Ph/F ct/SS 21	Ph/F ct/SS 22	Ph/F ct/SS 23	Ph/F ct/SS 24	Ph/F ct/SS 25	Ph/F ct/SS 26	Ph/F ct/SS 31	Ph/F ct/SS 32	Ph/F ct/SS 33	Ph/F ct/SS 34
DG1	DS1	ED														
		ED2														
		ED3														
		ED4														
DG2	DS1	ED1														
		ED2														
		ED3														
		ED4														
	DS2	ED1														
		ED2														
	DS3	ED1														
		ED2														
DG3	DS1	ED1														
		ED2														
	DS2	ED1														
		ED2														
DG4	DS1	ED														
		ED1														
	DS2	ED2														

Source : Desroches A. et al., 2009, p. 54

Tableau 5 : format de cartographie des situations dangereuses

2- **APR scénarios** dont les objectifs sont :

- L'analyse des scénarios à risques engendrés par chaque situation dangereuse identifiée ;
- L'évaluation des risques initiaux qui en découlent en termes de gravité et de probabilité d'occurrence ;
- L'application de mesures appropriées pour éliminer ou maîtriser les risques ;
- L'évaluation des risques résiduels après application de ces mesures ;
- La gestion des risques résiduels.

L'APR scénarios regroupe les activités d'analyse, d'évaluation et de réduction des risques initiaux ainsi que les activités de maîtrise des risques résiduels associés à chaque situation dangereuse identifiée lors de l'APR système.

Le tableau ci-après montre un exemple de format de support de l'APR scénarios :

N°	Dangers génériques	Situation dangereuse	Evénement contact	Evénement redouté	Evénement amorcé	Traitements déjà existants dont moyens de détection ou d'alerte	Conséquences	G	V	C	Actions de maîtrise des risques et Identification de l'autorité de décision de leur application	E	G	V	C	Gestion du risque résiduel

Source : Desroches A. et al., 2009, p. 304

Tableau 6 : format de support de l'APR scénarios par élément du système

II.3. HAZOP (Hazard and Operability)

La méthode HAZOP a été développée par la société « Imperial Chemical Industries (ICI) » au début des années 1970. Elle sert à évaluer les dangers potentiels résultant de dysfonctionnements d'origine humaine ou matérielle ainsi que les effets sur le système.

Cette méthode a pour but d'identifier les risques et dangers potentiels liés à des dérives de paramètres mesurables (température, pression, concentration,...) régissant le procédé par rapport à leurs valeurs nominales. Son application ne se limite pas aux risques environnement ou sécurité. Elle peut s'étendre à d'autres domaines comme la qualification des équipements, les locaux, les utilités, les systèmes informatisés/automatisés.

Les étapes de cette méthode sont les suivantes :

1. Description des différentes fonctions du système et de ses paramètres de fonctionnement lors d'un « brainstorming » au sein d'un groupe pluridisciplinaire.
2. Sélection du paramètre de fonctionnement établie grâce à une liste de « mots guides » (« pas de », « moins de », « plus de », « partie de », « avant », « après », « inverse », « autre que », etc...). Ces mots sont à associer au paramètre pour lequel une dérive est supposée.
3. Identification des causes et des conséquences potentiels de cette dérive.
4. Examen des moyens de détection et des sécurités en place.
5. Proposition de recommandations et actions requises, si nécessaire.

Mot guide	Causes	Conséquences	Risques potentiels	Détection de la dérive	Sécurités existantes	Recommandations
Pas de ΔP	Portes ouvertes, centrale en panne, filtre colmaté	Perte du niveau de propreté de la zone	Contaminations croisées, microbiennes, particulaires	Alarme sur ΔP , enregistrement des ΔP	Suivi des filtres, alertes sur les portes	Portes asservies, maintenance préventive
Plus de ΔP	-	-	-	-	-	-

Source : STP Pharma Pratiques, 2008

Tableau 7 : illustration de l'HAZOP sur un gradient de pression dans une zone de prélèvement

II.4. AMDEC (Analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité) – FMECA (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis) / AMDE (Analyse des modes de défaillances et de leurs effets) – FMEA (Failure Mode Effects Analysis)

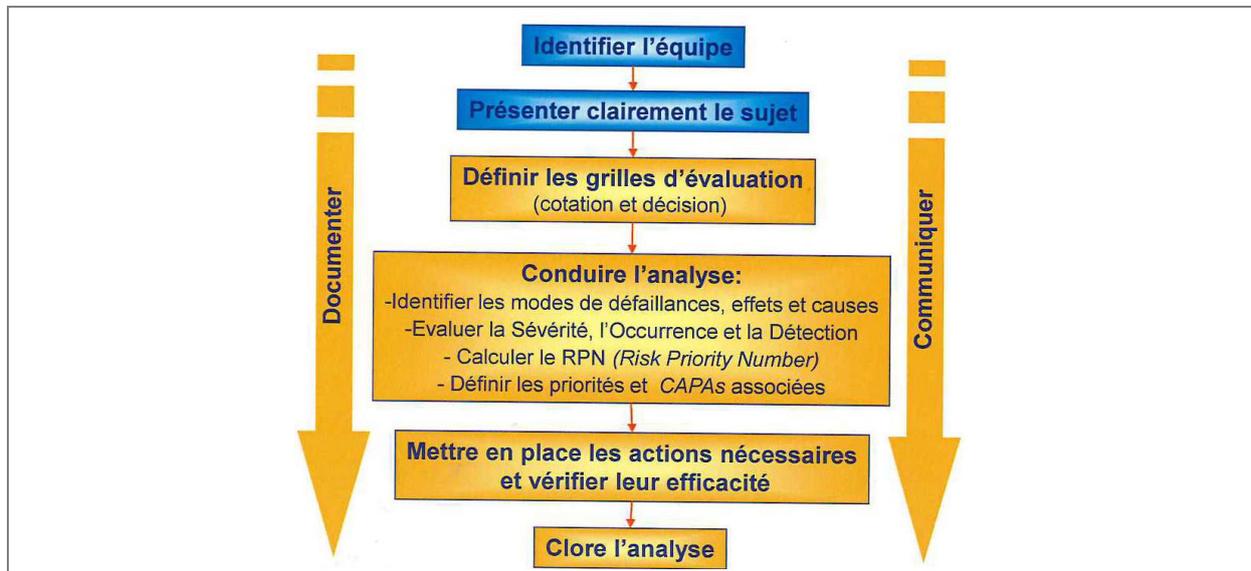
L'AMDEC qui signifie Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité, est une méthode d'analyse de risques largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique.

Cette méthode a pour objectifs de :

- analyser les modes de défaillance, leurs causes et leurs effets,
- estimer les risques liés aux modes de défaillance,
- identifier les actions à mettre en œuvre afin de diminuer les risques « non acceptables ».

Il existe différents types d'AMDEC tels que :

- l'AMDEC Procédé, qui consiste à identifier les défaillances du procédé de fabrication dont les effets agissent directement sur la qualité du produit. Il permet de faire entre les caractéristiques du produit et les paramètres du procédé dans le but d'optimiser le procédé ;
- l'AMDEC Produit, qui consiste à identifier les défaillances à partir de l'analyse fonctionnelle et de la liste des fonctions auxquelles le produit doit satisfaire ;
- l'AMDEC moyen de production, qui consiste à identifier les défaillances du moyen de production dont les effets agissent directement sur la productivité de l'entreprise. Exemples : analyse des pannes et optimisation de la maintenance ;
- l'AMDEC Processus, au sens de la norme ISO 9001 : 2000, qui consiste à identifier les défaillances du processus dont les effets perturbent son bon fonctionnement. L'objectif est de définir les points critiques du processus et de proposer des actions correctives et/ou préventives. La réalisation de ce type d'AMDEC s'associe souvent à la cartographie de processus qui permet de formaliser les processus en mettant en évidence les dysfonctionnements.



Source : SANOFI, Global Quality, 2012, p. 6

Figure 19 : aperçu du processus AMDEC

Le processus de réalisation de l'AMDEC schématisé ci-dessus est composé des étapes suivantes :

1. Identifier l'équipe

Une étude AMDEC est un travail de groupe. La constitution d'une équipe pluridisciplinaire est donc un préalable à la conduite d'une étude AMDEC. Le choix des personnes porte sur leurs connaissances des défaillances, sur leur expertise métier, ainsi que sur leur implication dans la mise en œuvre des actions à déployer.

L'une des personnes de l'équipe pluridisciplinaire occupe la fonction d'animateur. Ses rôles sont les suivants :

- planifier les réunions
- conduire et orienter les débats
- veiller au respect des limites du sujet

L'animateur peut ne pas connaître l'objet de l'analyse. Il apporte dans ce cas une objectivité dans la conduite des débats, ce qui est préférable dans certains cas.

2. Présenter clairement le sujet

Cette étape correspond à la définition claire du périmètre et des objectifs de l'analyse.

3. Définir les grilles d'évaluation (appelée aussi grilles de cotation)

La méthode AMDEC est basée sur une démarche quantitative avec estimation du risque.

L'estimation du risque repose sur un calcul à partir de 3 critères :

- Sévérité (S) : conséquences potentielles de la défaillance sur le patient, le produit, le process.
- Occurrence (O) : fréquence d'apparition d'un mode de défaillance ou sa probabilité d'apparition pour une cause donnée.
- Détectabilité (D) : capacité des contrôles en place à détecter le mode de défaillance ou ses effets.

Une grille de cotation est établie pour chacun de ces critères. La détectabilité peut par exemple se coter de 1 (détection systématique) à 4 (indétectable) en fonction du niveau de détection.

Un score appelé RPN (Risk Priority Number) est obtenu par calcul en multipliant ces 3 critères : $RPN = S \times O \times D$. Le RPN est le critère de référence pour prendre la décision d'accepter le risque ou de le réduire. Plus le score est élevé, plus le risque est élevé.

Parallèlement, le seuil de criticité doit être déterminé par calcul ou en considérant le « worst case » acceptable qui est « le pire cas » acceptable.

Le RPN est ensuite comparé par rapport au seuil de criticité. Si le RPN est inférieur au seuil de criticité, le niveau de risque est faible et déclaré « conforme » par rapport au seuil de criticité.

Pour les RPN supérieurs au seuil de criticité, le groupe de travail est chargé de statuer par rapport au niveau de risque. Le risque peut être jugé acceptable avec un RPN supérieur au seuil de criticité mais il doit néanmoins être maîtrisé. Dans les autres cas, des actions devront être mises en place pour réduire le risque afin d'obtenir un RPN inférieur au seuil de criticité.

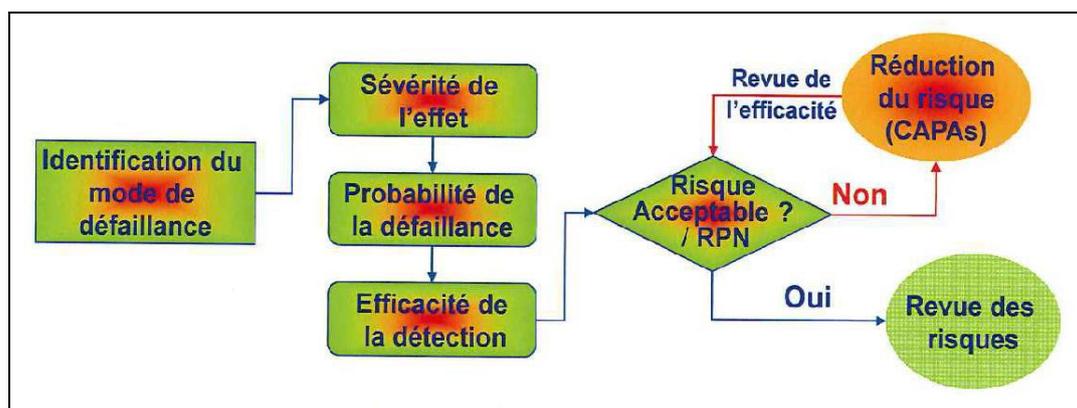
La cotation de l'AMDE est quasi identique à celle de l'AMDEC, à la différence près que la détectabilité n'intervient pas dans la cotation.

4. Conduire l'analyse

Cette phase comporte 3 étapes :

- 1- identification des modes de défaillance, de leurs effets et de leurs causes
- 2- évaluation de la sévérité, de l'occurrence et de la détection pour chaque effet identifié lié au mode de défaillance
- 3- calcul du RPN à partir de l'évaluation des 3 critères.

Ces étapes font partie du déroulement de l'analyse AMDEC présenté ci-dessous :



Source : SANOFI, Global Quality, 2012, p. 5

Figure 20 : conduite de l'AMDEC

5. Mettre en place les actions

L'équipe pluridisciplinaire décide des actions à entreprendre afin de diminuer ou supprimer les causes de défaillance. Les actions mises en œuvre peuvent être d'ordre préventif ou d'ordre correctif.

Les « pilotes » seront désignés parmi les personnes qui composent l'équipe pluridisciplinaire. Ces personnes sont chargées d'appliquer et de suivre les actions.

6. Vérifier l'efficacité des actions

La mise en œuvre des actions est suivie d'une vérification de leur efficacité. Si les résultats ne satisfont pas aux objectifs fixés, une nouvelle analyse sera réalisée en définissant de nouvelles actions.

7. Clore l'analyse / amélioration continue

S'inscrivant dans une démarche d'amélioration continue, l'analyse de risques est mise à jour en fonction de l'apport de nouveaux éléments.

II.5. HACCP (Hazard Analysis of Control Critical Points)

HACCP est l'abréviation de Hazard Analysis Critical Control Point qui signifie Analyse des Dangers Points Critiques pour leur maîtrise. Principalement utilisée de prime abord dans les industries agroalimentaires, cette méthode d'analyse de risque est de plus en plus appliquée dans d'autres secteurs tels que l'industrie pharmaceutique.

Etabli dans les années 1960, le concept HACCP a été développé comme un système de sécurité microbiologique. A l'origine conçu par la société Pillsbury en collaboration avec la NASA, l'outil HACCP a été élaboré pour assurer la sécurité alimentaire des astronautes. [54] Son application a

été élargie depuis à d'autres domaines comme le contrôle de la qualité des produits, la formation ou la production.

L'HACCP est un outil systématique, proactif et préventif destiné à garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité d'un produit. L'HACCP est une méthode qui permet d'identifier, d'évaluer et de maîtriser les dangers. [56]

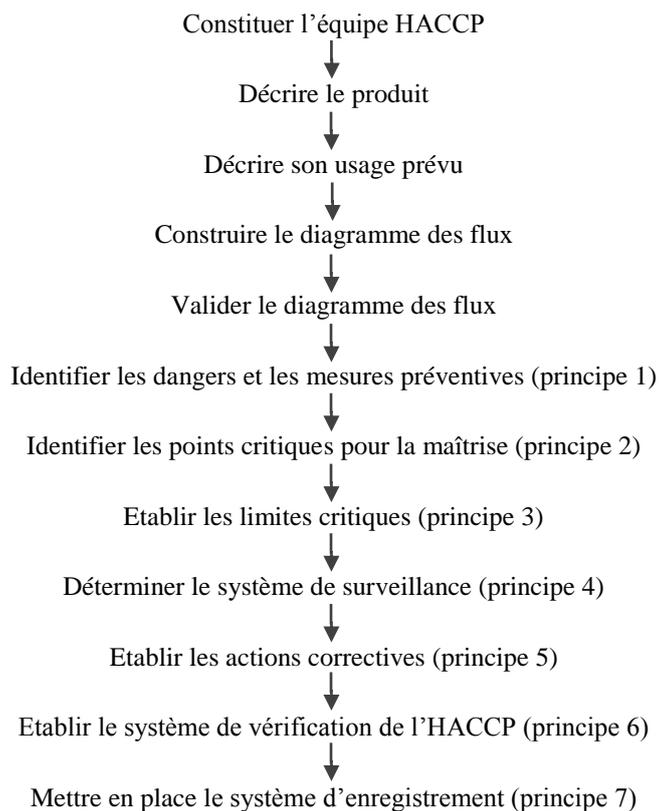
Au regard de la sécurité des aliments, les dangers sont de trois types :

- les dangers biologiques (virus, bactéries...)
- les dangers chimiques (pesticides, additifs...)
- les dangers physiques (bois, verre, ...)

Le système HACCP repose sur 7 principes :

- 1- Analyse des dangers et description des mesures préventives pour chaque étape du processus. Ce principe décrit la phase préparatoire de l'étude qui passe par la connaissance du système. La réalisation d'un diagramme de flux détaillant toutes les étapes du process sert de support à l'équipe HACCP pour identifier les dangers correspondant à chaque étape, et pour décrire les mesures préventives nécessaires à leur maîtrise.
- 2- Identification des points critiques pour la maîtrise (CCP) dans le process.
- 3- Etablissement des limites critiques pour les mesures préventives associées à chaque CCP.
- 4- Etablissement du système de surveillance des CCP.
- 5- Elaboration des actions correctives à appliquer quand le système de surveillance indique une déviation par rapport à la limite critique établie.
- 6- Etablissement d'un système de vérification de l'efficacité du fonctionnement du système HACCP.
- 7- Mise en place d'un système d'enregistrement. Le but de ce principe est de montrer que le système HACCP est maîtrisé et que les actions correctives appropriées ont été prises pour toute déviation hors des limites critiques. La mise en place d'un système d'enregistrement constitue la preuve de la fabrication de produits répondant aux critères de qualité et de sécurité.

Le système HACCP se déroule en 12 étapes :



▪ Etape 1 : Constituer l'équipe HACCP

La conduite efficace d'une étude HACCP passe par la constitution d'une équipe composée d'experts dans les domaines concernés tels que l'assurance qualité, la production, l'ingénierie. Le responsable de l'équipe est le plus souvent le directeur qualité. L'équipe HACCP regroupe généralement 4 à 6 personnes, nombre qui facilite la communication et les interactions entre les différents membres.

▪ Etape 2 : Décrire le produit

L'analyse HACCP s'applique à un couple produit-process. A cette étape, l'équipe HACCP établit une description complète du produit qui inclut notamment sa composition, sa structure physique et chimique, les instructions concernant sa sécurité d'emploi, les traitements réalisés au cours de la fabrication (lyophilisation, traitement thermique, ...), son conditionnement (primaire, secondaire, tertiaire), les conditions de stockage, et les conditions de distribution.

▪ Etape 3 : Décrire son usage prévu

La description de l'usage prévu est faite sur la base des utilisations attendues par l'utilisateur et le consommateur final. Dans certains cas, la prise en considération de groupes de populations vulnérables tels que les nourrissons, les immunodéficients, peut s'avérer nécessaire.

▪ Etape 4 : Construire le diagramme des flux

La portée de l'analyse HACCP repose en grande partie sur la construction du diagramme des flux. Les informations essentielles qu'il comporte, seront analysées afin d'identifier les dangers en étape 6. Il n'existe pas de règles établies quant à la présentation du diagramme. Pour faciliter son analyse, il pourra être construit à partir de mots et de flèches. L'objectif à ce niveau est de faire figurer un maximum de données pour ne pas passer à côté d'un danger.

Il convient d'envisager de faire figurer les données suivantes :

- Le détail de toutes les matières premières, des articles de conditionnement, et des conditions de stockage,
- Le détail des opérations de fabrication ainsi que les paramètres physiques (temps – température) et chimiques de chaque étape de fabrication,
- Les types d'équipement et leurs caractéristiques de conception,
- Les conditions de stockage du produit fini,
- Les conditions de transport pour distribuer le produit et l'expédier jusqu'au client final.

▪ Etape 5 : Valider le diagramme des flux

Une fois le diagramme des flux construit, l'équipe HACCP est chargée de le vérifier. Il est important de le confirmer dans la pratique pour s'assurer de la concordance entre ce qui est écrit et ce qui est réalisé. Cette étape de validation est essentielle dans la conduite de l'HACCP dans la mesure où l'analyse des dangers ainsi que toutes les décisions sur les CCP se basent sur le diagramme.

▪ Etape 6 : Identifier les dangers et les mesures préventives

L'équipe HACCP est chargée d'identifier les dangers potentiels à chaque étape du process, les mesures préventives déjà mises en place, ou celles qui pourraient être mises en œuvre. Les mesures préventives constituent les mécanismes de maîtrise de chaque danger définis comme les facteurs requis pour éliminer ou réduire l'occurrence des dangers à un niveau acceptable.

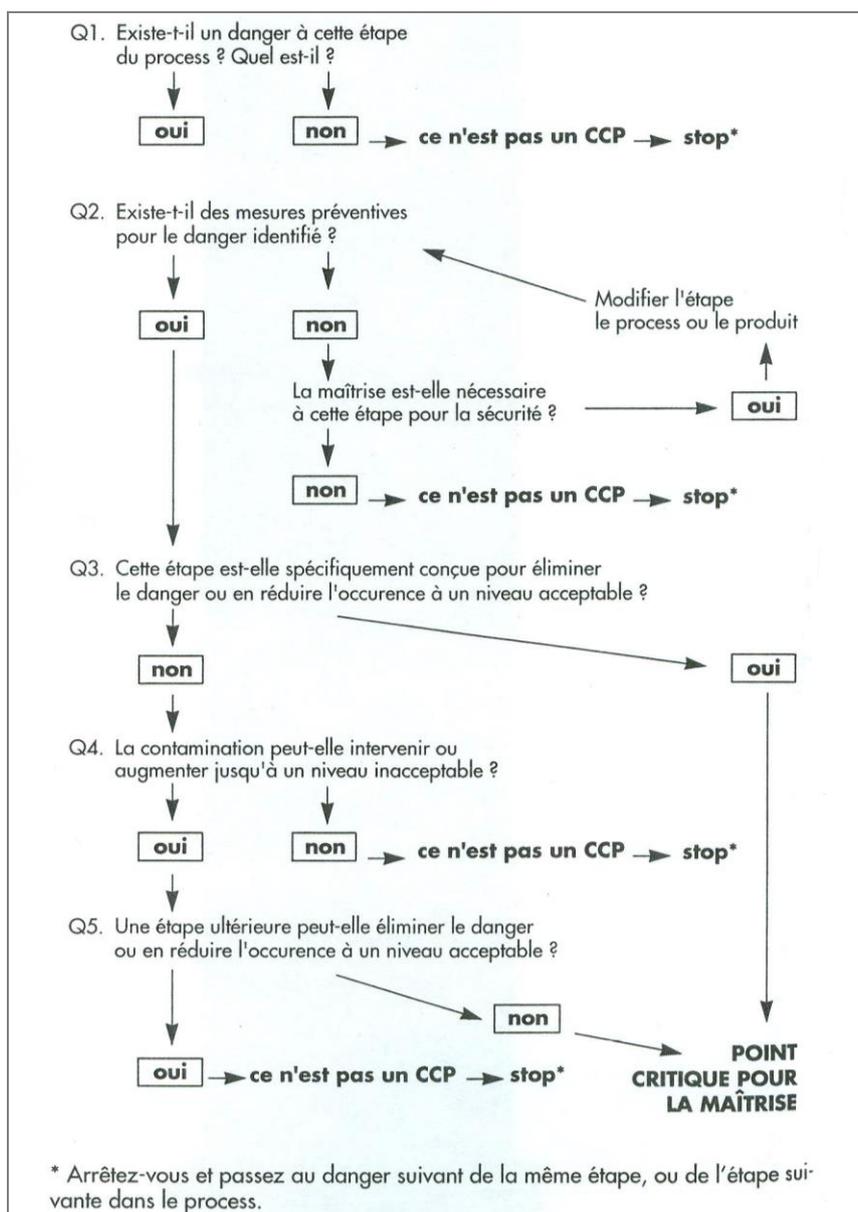
A ce niveau, l'équipe HACCP est chargée d'évaluer les risques associés à chaque danger potentiel.

Les informations concernant les dangers et les mesures préventives peuvent être recueillies de manière formelle lors d'une session de brainstorming, ou informelle par une discussion générale.

▪ Etape 7 : Identifier les points critiques pour la maîtrise

S. Mortimore et C. Wallace, auteurs de « HACCP – guide pratique », définissent un Point Critique pour la Maîtrise (CCP) comme « Point, étape ou procédure où l'on peut appliquer une mesure de maîtrise afin de prévenir, éliminer, ou réduire un danger à un niveau acceptable ».

L'identification des CCP est établie à partir de l'analyse des dangers effectués à partir des informations relevées à l'étape précédente. L'utilisation des arbres de décision constitue un outil pour la détermination des CCP. Un arbre de décision est une suite logique de questions posées à propos de chaque danger associé à une étape du process. L'utilisation de cet outil permet de structurer le raisonnement et d'adopter une approche logique pour déterminer les CCP.



Source : Mortimore S. et Wallace C., 1996, p. 85

Figure 21 : arbre de décision pour déterminer les CCP

▪ Etape 8 : Etablir les limites critiques

Pour chaque CCP, l'équipe HACCP établit les limites critiques appropriées, qui doivent être ajoutées au tableau de maîtrise.

La sécurité du produit dépend de nombreux facteurs et en particulier des paramètres de fabrication mesurables comme le temps, le pH, le taux d'humidité, la température. Chaque CCP peut avoir différents paramètres associés à une ou deux limites critiques lesquelles correspondent à un seuil de non-conformité. Les limites critiques, qui sont établies sur une base scientifique, peuvent être de nature chimique, physique ou microbiologique, mais ne sont pas nécessairement liées aux paramètres de fabrication.

▪ Etape 9 : Déterminer le système de surveillance

Dans le cadre d'une étude HACCP, le groupe de travail est chargé de spécifier les exigences en termes de surveillance pour assurer la gestion des CCP par rapport aux limites critiques. La surveillance s'effectue au travers de mesures et d'observations des CCP réalisées par les systèmes de surveillance, ainsi qu'au travers des limites critiques établies.

Il existe deux types de procédure de surveillance :

- Le contrôle sur ligne en continu où les paramètres critiques sont enregistrés en permanence au cours du process et/ou sont observés à des intervalles de temps déterminés.
- Les contrôles en cours hors des lignes de production où sont prélevés des échantillons pour réaliser des tests. Ce type de surveillance peut s'effectuer en discontinu à des temps déterminés.

La fréquence de surveillance sera déterminée en fonction de la nature des CCP et de la procédure de surveillance adoptée.

▪ Etape 10 : Etablir les actions correctives

Lorsque les résultats du système de surveillance indiquent une déviation par rapport à la limite critique fixée, des actions doivent être engagées.

Il en existe deux types :

- Les actions correctives qui visent à traiter les déviations et les non-conformités existantes en y incluant l'analyse des causes.
- Les actions préventives qui visent à traiter les risques et les non-conformités potentiels en utilisant une évaluation préventive des risques et un procédé de gestion des risques.

Beaucoup d'entreprises rassemblent dans un tableau les données essentielles en rapport avec les étapes du process HACCP. Le tableau de maîtrise constitue un document clé de l'HACCP.

Étape du process	N° du CCP	Danger	Mesure préventive	Limites critiques	Surveillance		Action corrective	Responsabilité
					Procédure	Fréquence		

Source : Mortimore S. et Wallace C., 1996, p. 111

Figure 22 : aperçu d'un tableau de maîtrise

▪ Étape 11 : Etablir le système de vérification de l'HACCP

La mise en place d'une étude HACCP doit inclure des procédures de vérification pour s'assurer de l'application et du bon fonctionnement du système. La vérification et le suivi du système HACCP peut se faire sous forme d'audit ou par l'exploitation des données.

▪ Étape 12 : Etablir des procédures d'enregistrement efficaces

Le principe 6 du HACCP exige la mise en place de procédures d'enregistrement dans le but de documenter le système HACCP. La documentation établie constitue un moyen de communication au sein de l'entreprise, mais aussi entre les parties prenantes comme les autorités compétentes et l'industrie. Les enregistrements servent aussi de base de données pour réaliser des analyses. La mise en place d'une documentation est requise pour les activités suivantes :

- La constitution du dossier de l'étude initiale HACCP qui comprend le diagramme des flux, le plan de maîtrise HACCP, le détail de l'équipe HACCP, les déviations observées et le détail des actions correctives,
- La formation de l'équipe HACCP qui doit être documentée ainsi que celle du personnel participant à l'étude,
- Les réunions pour lesquelles des compte-rendus sont rédigés en faisant figurer les prises de décision,
- Les audits HACCP associés aux rapports de non-conformité.

II.6. FTA (Fault Tree Analysis) ou Analyse des Arbres de Défaillances

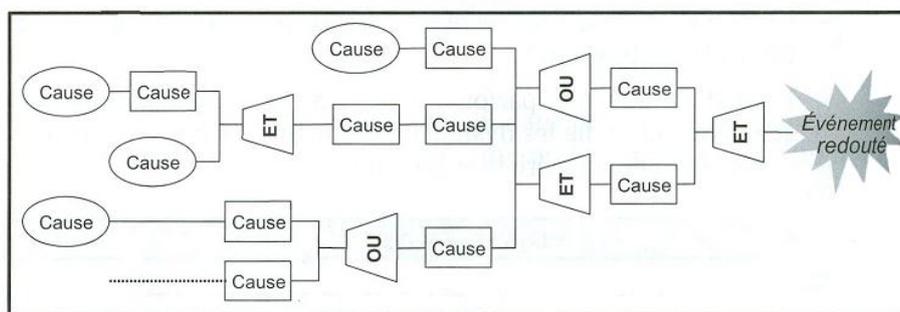
La méthode d'analyse par Arbre des Défaillances ou Arbre des Défauts (Fault Tree Analysis) a été élaborée au début des années 1960 par la compagnie « Bell Telephone » pour le compte de l'armée de l'air américaine. Elle fut expérimentée pour l'évaluation de la sécurité des systèmes de tir de missiles.

L'analyse par Arbre des Défaillances fait partie des méthodes désignées sous le vocable « arbres logiques ». Ce terme regroupe trois outils utilisant la représentation graphique en arborescence :

- Arbre des défaillances
- Arbre des causes
- Arbre des événements

Seule méthode déductive présentée dans l'ICH Q9, l'analyse par Arbre des Défaillances a pour objectif d'identifier les origines d'apparition d'un événement redouté. Cette méthode permet de rechercher les causes individuelles et surtout les combinaisons de causes « dangereuses » à l'origine de l'événement redouté.

La méthode consiste en une représentation graphique des causes multiples d'un événement redouté, mettant en évidence les relations de cause à effet.



Source : J. Le Ray, 2010, p. 190

Figure 23 : aperçu de l'arbre des défaillances

L'analyse par Arbre des défaillances se déroule de la façon suivante :

- Partir de l'événement redouté
- Rechercher les causes potentielles individuelles et les combinaisons de causes en utilisant des connecteurs logiques « et », « ou ». Chaque cause identifiée est considérée comme l'effet d'une cause antérieure.

L'événement redouté à étudier aussi appelé événement de base doit répondre à trois critères :

- Il doit être indépendant des autres événements de base
- Il ne doit pas être décomposable en événements plus simples
- Sa probabilité d'occurrence doit pouvoir être calculée ou estimée

La méthode s'applique principalement à des problématiques techniques telles qu'un gradient de pression inverse, un débit insuffisant. Elle peut servir lors des investigations menées dans le cadre de déviations ou de réclamations.

III. Synthèse des méthodes de gestion de risques

Le tableau ci-dessous reprend les caractéristiques des méthodes de gestion de risques :

METHODES	CARACTERISTIQUES				
	Objectif visé	Démarche Inductive / déductive	Méthode quantitative (probabilité)	INTERETS	LIMITES
APR (Analyse Préliminaire des risques)	Identifier et analyser des risques à partir d'une liste préétablie de situations dangereuses	Inductive	Oui	<ul style="list-style-type: none"> Approche globale de la gestion des risques 	<ul style="list-style-type: none"> Ne convient pas pour une analyse détaillée des risques Méthode à associer à d'autres outils pour maîtriser les risques
AMDE (Analyse des modes de défaillance et de leurs effets)	Identifier, analyser, coter et évaluer les modes de défaillances, les hiérarchiser afin de les maîtriser		Non	<ul style="list-style-type: none"> Analyse globale de toutes les défaillances potentielles d'un système ou d'un process Quantification et hiérarchisation des risques 	<ul style="list-style-type: none"> Difficilement applicable aux systèmes complexes
AMDEC (Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité)			Oui	<ul style="list-style-type: none"> Prise en compte de tous les risques même mineurs 	<ul style="list-style-type: none"> Consommatrice importante de ressources
HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points)	Identifier les dangers spécifiques d'une étape du procédé de fabrication, les analyser et les évaluer à travers un arbre décisionnel pour définir les CCP et les surveiller		Non	<ul style="list-style-type: none"> Méthode décrite et reconnue par les autorités compétentes Elimination des points de contrôle non critiques 	<ul style="list-style-type: none"> La méthode requiert de la rigueur et une très bonne connaissance des processus à l'étude
HAZOP (Hazard Operability Analysis)	Identifier et analyser les dérives de paramètres mesurables d'un procédé à partir de mots guides		Non	<ul style="list-style-type: none"> Méthode facile à mettre en œuvre, rigoureuse et logique Méthode exhaustive grâce à des « mots guides » 	<ul style="list-style-type: none"> Applicable seulement à des paramètres mesurables Ne permet pas de hiérarchiser les risques
FTA (Fault Tree Analysis) – Arbre des défaillances	Identifier les causes qui peuvent conduire individuellement ou de façon combinée à un événement redouté		Déductive	Non	<ul style="list-style-type: none"> Adaptée à l'analyse détaillée d'un événement redouté complexe Outil de première intention pour identifier les causes combinées
RRF (Risk Ranking and Filtering)	Cartographier les risques en fonction de critères puis les filtrer en fonction de leur criticité	-	Oui	<ul style="list-style-type: none"> Evaluation de tous les types de risques Utilisation de critères quantitatifs et qualitatifs 	<ul style="list-style-type: none"> Décomposition compliquée

Tableau 8 : Synthèse des méthodes de gestion de risques

IV. Outils complémentaires non spécifiques à la gestion des risques

Les outils statistiques constituent une aide à la gestion des risques qualité en permettant une estimation des données, une évaluation de leur importance, et en rendant fiable la prise de décision. Les principaux outils statistiques utilisés sont les différentes cartes de contrôles auxquelles s'ajoutent les plans d'expériences, les histogrammes, les diagrammes de Pareto et l'analyse de capacité des procédés. Ces outils qualité sont centrés sur le relevé d'événements, l'analyse de ces événements et la représentation graphique.

D'autres outils comme les diagrammes, les formulaires de vérification, la cartographie de processus et les schémas de cause à effets appelés aussi diagrammes d'Ishikawa constituent une aide pour structurer la gestion des risques. Ces techniques simples permettent d'organiser les données et de faciliter la prise de décision.

PARTIE 4 – CAS PRATIQUE : GESTION DES RISQUES DE MIX-UP

I. Définitions de Mix-up

I.1. Définition du Mix-up

Le « Mix-up » est un terme anglo-saxon dont le dictionnaire Collins donne deux définitions en fonction de l'orthographe.

- a- « Mix-up » est un nom traduit par : une confusion
- b- « Mix up » est un verbe traduit par : mélanger, confondre

Le terme « Mix-up » est couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique, cependant les référentiels pharmaceutiques ne donnent pas de définition officielle pour ce terme. Terme typiquement anglais, le mot Mix-up ne peut se traduire de façon littérale. Dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les termes de mélange et de confusion sont les termes qui se rapprochent le plus du terme « Mix-up ». Les current Good Manufacturing Practices (cGMP) utilisent l'écriture de « mixups ». Les référentiels donnent les précautions à prendre pour éviter le risque de mix-up ou mélange/confusion, sans apporter de définition officielle.

La procédure générale « Prévention des Mix-Up » élaborée sur le site de production de formes solides de SANOFI Compiègne apporte une définition du terme Mix-up.

« Un mix-up/mélange est un mélange qui peut intervenir entre des semi-finis ou des produits finis différents ou identiques, mais de lots différents, et qui peuvent dans certains cas, conduire à des erreurs thérapeutiques. Cela concerne également les articles de conditionnement et les matières premières. ».

La définition concerne :

- les produits semi-finis et finis,
- les articles de conditionnement,
- les matières premières.

I.2. Distinction entre un mix-up et une contamination croisée

Les termes de « Mix-Up » et de « contamination croisée » sont souvent confondus. La ligne directrice 19 des BPF définit une contamination croisée comme étant « *la contamination d'un produit par un autre* ». Cette définition pourrait alors s'appliquer au « Mix-Up ». Cependant, les différentes recommandations établies dans les BPF permettent de faire la distinction entre les

deux termes par le niveau de visibilité. Ainsi la recommandation établie au paragraphe 5.18. des BPF intitulé *Prévention des contaminations croisées pendant la fabrication* présente le risque de contamination croisée accidentelle comme étant « la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols ou organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs ».

La procédure générale de prévention des mix-up du site de SANOFI Compiègne établit clairement la distinction entre « Mix-Up » et « contamination croisée » en définissant ces deux termes par rapport au niveau de visibilité. Ainsi,

- la « Contamination croisée » a été définie comme la « présence non visible à l'œil nu d'un produit étranger (ex : pollution par des poussières pharmaceutiques) ».
- le « Mix-up » est défini comme « un mélange qui peut intervenir entre des semi-finis ou des produits finis différents ou identiques, mais de lots différents, et qui peuvent dans certains cas, conduire à des erreurs thérapeutiques. Cela concerne également les articles de conditionnement et les matières premières ».

II. Analyse de risque Mix-up sur le site de SANOFI Compiègne

II.1. Contexte de l'analyse de risques Mix-up

En juin 2013, l'ANSM a lancé une alerte suite à la déclaration d'un cas potentiel de Mix-up de comprimés de Furosémide 40 mg produits par le Laboratoire TEVA. Des comprimés de Furosémide 40 mg (diurétique) auraient été remplacés dans le blister par des comprimés de Zopiclone (hypnotique).



Source : ANSM, 2013

Figure 24 : photo des comprimés de Furosémide et Zopiclone

La substitution d'un comprimé de Furosémide par un comprimé de Zopiclone présente un risque pour la santé et la sécurité des patients. Les risques de somnolence, dus au à la prise de Zopiclone, peuvent provoquer des chutes occasionnant des traumatismes et des fractures, ou des accidents pour les conducteurs de véhicule. Le risque de somnolence peut aussi être majoré pour un patient déjà traité par un somnifère ou un tranquillisant.

Etant donné les enjeux en termes de santé publique, l'alerte a été suivie immédiatement de la décision par l'ANSM du retrait puis d'une vérification systématique des boîtes retirées avant leur destruction. Le Laboratoire TEVA a procédé, en accord avec l'ANSM, au rappel de l'ensemble des lots de Furosémide TEVA 40 mg. Le retrait qui concernait au départ deux lots a été étendu à l'ensemble des lots par mesure de précaution et par simplification. Les patients qui prennent du Furosémide étant, pour la plupart, des personnes âgées il peut leur être difficile de vérifier le numéro des lots concernés.

Le Mix-up supposé de comprimés de Furosémide et de Zopiclone a généré une situation de crise potentiellement dommageable pour le Laboratoire TEVA, pour son image de marque, et au niveau financier avec la destruction de milliers de boîtes.

Au cours de la même année 2013, l'ANSM a enregistré également cinq rappels de lots pour essentiellement des mix-up conditionnement. Un rappel de lot a notamment été ordonné suite à la découverte de quelques étuis imprimés d'un produit parmi ceux d'un autre produit. Le détail des rappels de lot est présenté en Annexe 2.

Se plaçant dans une démarche proactive avec une volonté de maîtriser les risques inhérents à l'activité de production, le Laboratoire SANOFI a initié un travail pour assurer la gestion et la maîtrise des risques de Mix-up sur ses sites de fabrication. Afin d'élaborer un document, trame de l'analyse de risque qui pouvait être déployée et adaptée à chaque site de production de formes solides, et d'injectables, un groupe de travail a été constitué au sein du Corporate. L'équipe se composait d'un représentant de la cellule Management, de deux responsables Qualité support site, et de deux représentants Qualité de sites de production.

Les réunions de travail ont eu pour objectif d'échanger les expériences de chacun sur les risques potentiels de Mix-up sur site de production en retraçant le flux produit, de la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis, en passant par la fabrication et le conditionnement. A l'issue des réunions, un document a été transmis aux sites de production leur fournissant une trame d'analyse de risque comportant des points critiques et une grille de cotation. Le document a été conçu selon une approche systémique d'un site de production à partir des activités réalisées.

II.1. Déploiement de l'analyse de risques sur le site

II.1.1. Structure de l'analyse de risque Mix-up

La démarche initiée par le groupe de travail du Corporate s'appuie sur la méthode d'analyse de risque APR système listée dans l'ICH Q9. Elle a permis d'aboutir, à partir de la description du flux produit, à la construction d'un tableau d'analyse de risques où figurent les étapes à risques de

chaque partie du process, de la réception des matières premières à l'expédition des produits finis. Il s'agit d'une démarche propre au groupe SANOFI qui permet de répondre aux contraintes et spécificités de chacun de ses sites de production.

La trame de l'analyse de risque comporte 117 items répartis en 9 parties. Elle a été adaptée à la structure du site de production de formes solides de Compiègne afin d'analyser les risques spécifiques à chaque secteur. Après déploiement, l'analyse de risque compte au total 187 items répartis selon les différents secteurs.

STRUCTURE DE L'ANALYSE DE RISQUE	Secteurs analysés	Risque identifié
1. <u>LOGISTIQUE</u> 1.1. Réception 1.2. Echantillonnage 1.3. Stockage 1.4. Pesée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zone de matières premières ▪ Zone de préparation Semi-finis ▪ Zone d'expédition Produits finis 	▪ XXX
2. <u>VIDE DE LIGNE</u> 2.1. Points critiques 2.2. Vide de ligne équipement et local 2.3. Certification	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fabrication : <ul style="list-style-type: none"> - Pesée - Granulation - Compression - Pelliculage ▪ Conditionnement 	▪ XXX
3. <u>FABRICATION</u> 3.1. Opérations de fabrication 3.2. Planning des différents produits	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fabrication <ul style="list-style-type: none"> - Granulation - Compression - Pelliculage 	▪ XXX
4. <u>CONDITIONNEMENT</u> 4.1. Opérations de conditionnement 4.2. Planning des différents produits		▪ XXX
5. <u>DISTRIBUTION</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zone d'expédition Produits finis 	▪ XXX
6. <u>LABORATOIRES</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Matières premières ▪ Semi-finis / Produits finis ▪ Développement analytique 	▪ XXX
7. <u>MAINTENANCE</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fabrication ▪ Conditionnement ▪ Magasin central 	▪ XXX
8. <u>PERSONNEL</u>		▪ XXX
9. <u>AUTRES</u>		▪ XXX

Tableau 9 : aperçu de la structure de l'analyse de risques Mix-up

II.1.2. Application au site de Compiègne

Les items, qui figurent dans la trame d'analyse de risque, correspondent chacun à des dispositifs préventifs pour éviter les risques Mix-up. Ces dispositifs, que nous appelons également

« systèmes », peuvent être des logiciels, des procédures écrites ou des pratiques de travail. L'analyse de risque porte les dispositifs préventifs.

		Item	Status of your site: YES / NO / NA	our current process
1	WAREHOUSE			
	1.1	RECEPTION		
	1,1,1	The design of the reception area allows isolation of each batch received (e.g. suitable size of the reception area, pallet locations marked or other systems allowing the orderly placement of the materials received, ...)	YES	
	1,1,2	Site labelling is performed as soon as the materials are received	YES	
	1,1,3	A system is in place to record the reconciliation of the identification labels used for the materials received	YES	
	1,1,4	Traceability of any additional labels (when needed) printed for the identification of the materials received is in place and is recorded	YES	
	1,1,5	A system is in place to control and record the destruction of material identification labels which have not been used ensuring that they can not be used for another material	YES	

Source : SANOFI, 2013

Tableau 10 : extrait du tableau d'analyse de risques mix-up

La démarche d'analyse de risque se déroule en plusieurs étapes :

- 1- Déterminer le statut du site pour chaque item,
 Statut positif : le site dispose de systèmes pour prévenir le risque de Mix-up
 Statut négatif : le site ne dispose pas de système en place
 Statut « non applicable » : le site n'est pas concerné par le point critique listé
- 2- Selon le cas de figure,
 Pour les items ayant un statut *positif* : Réaliser un inventaire des systèmes en place sur le site de production pour éviter les risques de Mix-up,
 Pour les items ayant un statut *négatif* : Etablir une cotation du risque à partir de la grille de cotation (cf. Tableau 10)
- 3- Pour les items ayant un statut négatif, une fois le risque coté, déterminer les actions correctives et préventives,
- 4- Etablir une nouvelle cotation du risque après la mise en place des actions.

Facteur de risque A Quantité de contaminants potentiels	Facteur de risque B Proximité du contaminant potentiel avec le produit	Facteur de risque C Transfert de contaminants dans le produit	RISQUE GLOBAL (A x B x C)
1 - Aucun	1 – Aucun	1 - Quasi impossible	
2 – Petit nombre d’unités	2 - Même endroit mais dans une zone séparée	2 - Nécessite une manipulation pour introduire le contaminant	
3 – Nombre élevé d’unités	3 – Même endroit et pas de séparation	3 - Le contaminant est déjà dans le flux normal du produit	

Source : SANOFI

Tableau 11 : grille de cotation de l’analyse de risques Mix-up

II.2. Illustrations des systèmes en place pour éviter les Mix-up

Un Mix-up peut concerner :

- les matières premières,
- les semi-finis,
- les produits finis,
- les articles de conditionnement,
- les étiquettes,
- les caisses, ou
- les documents.

Nous présenterons ici, en relation avec les Bonnes Pratiques de Fabrication, des exemples de systèmes mis en place sur le site de Compiègne pour prévenir les risques de Mix-up.

Les BPF, qui précisent les dispositions auxquelles les entreprises pharmaceutiques doivent se conformer, ont servi de base à la création de la trame de l’analyse de risques.

II.2.1. Zone de réception

La zone de réception est un espace dédié au stockage et à la gestion des flux entrants des matières premières, articles de conditionnements, et autres produits.

- Au point 3.22. du chapitre 3 « Locaux et matériel » des BPF, il est indiqué que « Normalement, le prélèvement des échantillons des matières premières doit être effectué dans une zone séparée. Si celui-ci est effectué dans la zone de stockage, il doit être réalisé de façon à éviter toute contamination ».

La zone de réception dispose d’une zone d’échantillonnage constituée de boxes indépendants physiquement afin d’éviter les risques de mix-up et de contamination.

II.2.2. Atelier de Fabrication

L'affichage et l'étiquetage sont des systèmes essentiels pour prévenir les risques Mix-up.

- Le chapitre 5 consacré à la production, précise au point 5.9. des BPF que « Des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local, à moins qu'il n'y ait aucun risque de mélange ou de contamination ».

Aucune opération de fabrication de produits différents n'est permise dans le même local, ce qui supprime de facto la possibilité d'un quelconque Mix-up entre produits.

- Au point 5.12., les BPF indiquent « A tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important et, le cas échéant, les locaux utilisés, doivent être étiquetés ou identifiés par tout autre moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage, si nécessaire et le numéro de lot. S'il y a lieu, le stade de production doit également être mentionné ».

Chaque produit est fabriqué dans un local identifié par une étiquette où figurent le nom, la référence et le numéro de lot du produit, ainsi que le numéro d'ordre de fabrication.

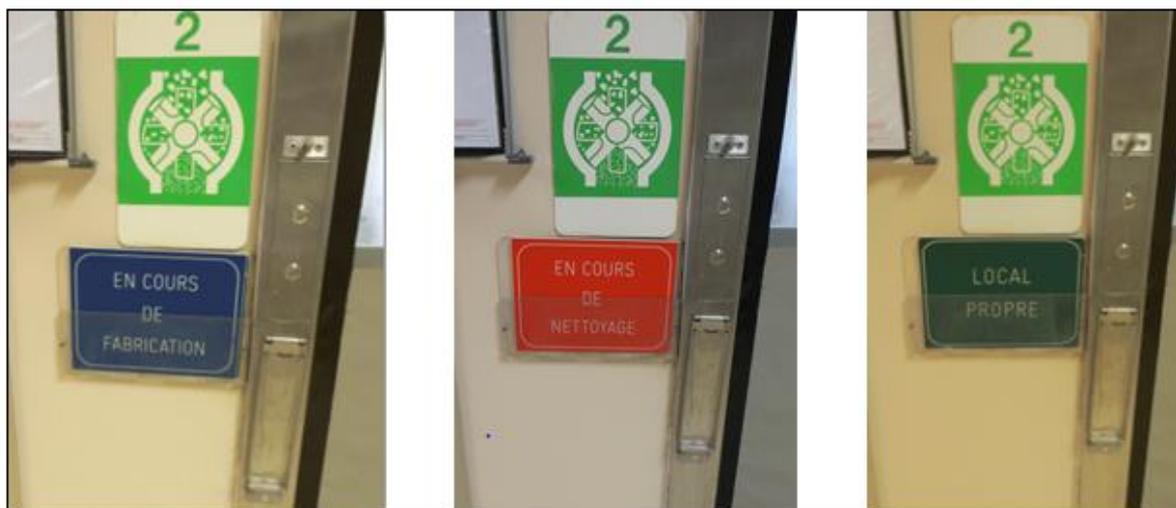
La figure 26 montre un container identifié dans un local en cours de production.



Source : SANOFI

Figure 25 : photo d'un local de production avec identification de l'équipement

Une plaque accrochée à l'extérieur du local indique le stade de production dans lequel se trouve le local : en cours de fabrication, en cours de nettoyage, local propre.



Source : SANOFI

Figure 26 : photo de l'affichage d'un local de production

- Le point 5.34. du chapitre 5 des BPF mentionne que « Les produits délivrés en vue de la fabrication d'un même lot doivent être rassemblés et étiquetés comme tels de façon visible ».



Source : SANOFI

Figure 27 : photo du local de stockage matières

Un local est dédié au stockage des matières qui seront utilisées en fabrication. Les matières sont identifiées par des étiquettes et rangées sur des étagères étiquetées.

L'identification du local et des saches de matières assure ainsi la prévention des risques de confusion.

II.2.3. Atelier de Conditionnement

Le conditionnement est réalisé sur des lignes automatisées. Le schéma ci-après donne un aperçu d'une ligne de conditionnement et des vérifications effectuées.



Source : SANOFI

Figure 28 : schéma d'une ligne de conditionnement

Les lignes de conditionnement comportent des dispositifs qui permettent de détecter et d'éjecter hors des lignes les cas de non-conformité dont les mix-up. Pour les lignes blisters, les dispositifs contrôlent notamment le manque de comprimés dans un blister, le code à barres sur les étuis, les notices et les étiquettes. Ils constituent un moyen de prévenir les risques de Mix-up.

Ces dispositifs nécessitent d'être vérifiés afin de garantir leur efficacité. Des tests appelés « sécurités pharmaceutiques » sont réalisés régulièrement pour détecter des éventuels dérives ou dysfonctionnements des dispositifs de contrôle installés sur l'équipement. Les sécurités pharmaceutiques sont effectuées par les opérateurs de production au démarrage de la journée de production, à chaque changement d'ordre de fabrication et après intervention de la maintenance.

- Le point 5.41. des BPF indique que « Les articles de conditionnement imprimés doivent être particulièrement surveillés. Ils doivent être stockés dans les zones convenablement protégées en vue d'empêcher tout accès non autorisé. Les étiquettes volantes et les autres articles de conditionnement imprimés en vrac doivent être stockés et transportés dans les boîtes individuelles et fermées de façon à éviter toute substitution. Les articles de conditionnement ne peuvent être sortis du magasin que par du personnel autorisé et conformément à une procédure agréée et détaillée. »
- Au point 5.42. des BPF, il est mentionné que « Chaque livraison ou chaque lot d'articles de conditionnement primaire ou imprimés doit recevoir un numéro de référence particulier ou un autre moyen d'identification. »

Avant toute utilisation, les articles de conditionnement comme le film PVC, les notices et les étuis, sont contrôlés systématiquement. A la réception sur la ligne de conditionnement, les opérateurs vérifient visuellement les articles qui ont été réceptionnés avec le document de préparation. De plus, une vérification informatique est réalisée par lecture des codes à barres des composants afin de contrôler la correspondance avec l'ordre de fabrication.



Source : SANOFI

Figure 29 : photo des systèmes d'identification des articles de conditionnement

II.2.4. Pratiques de vide de ligne

Le vide de ligne consiste à éliminer toute trace du produit précédent sur les équipements et dans les locaux. Le vide de ligne est réalisé après la fin de la fabrication et/ou du conditionnement.

- Au point 5.45. des BPF, il est indiqué que « Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile. Cette vérification de « vide de ligne » doit être effectuée suivant une procédure appropriée. »

Le vide de ligne est une étape essentielle pour prévenir les risques de Mix-up. Un examen attentif doit permettre de vérifier l'absence de produit au niveau des zones de rétention sur l'équipement. Le personnel, qui réalise ces opérations critiques, doit être formé et habilité.

Pour aider les opérateurs de production dans la réalisation du vide de ligne, un système de balises a été mis en place indiquant les points critiques et zones de rétention particulières à vérifier. Ces points critiques sont vérifiés par une tierce personne.



Source : SANOFI

Figure 30 : photo d'une balise pour réaliser les vérifications de vide de ligne

II.2.5. Laboratoires Contrôle Qualité

Le contrôle qualité est une opération qui vise, par des contrôles et des analyses, à déterminer si le produit est conforme ou non aux spécifications et aux exigences établies.

Les opérations de contrôle qualité sont réalisées à réception sur les matières premières et les articles de conditionnement, les produits semi-finis et les produits finis.

Le site de Compiègne comporte trois laboratoires en fonction des activités réalisées :

- le laboratoire contrôle qualité matières premières
- le laboratoire contrôle qualité semi-finis et produits finis
- le laboratoire développement analytique

- Au point 3.27. des BPF, il est indiqué que « Les laboratoires de contrôle doivent être conçus en vue de leur usage. Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage convenable doit être prévue pour les échantillons et les dossiers ».

Le laboratoire est muni d'une armoire dédiée au stockage des échantillons.

II.2.6. Autre

Une procédure générale intitulée « Procédure générale de prévention des mix-up du site » décrit les règles et moyens pour prévenir les risques de mix-up.

CONCLUSION

Confrontées à des risques généraux auxquels toute entreprise fait face, les fabricants pharmaceutiques doivent en outre gérer des risques spécifiques inhérents à leur activité. Les risques qualité, qui font partie de ces risques spécifiques, peuvent avoir un impact sur la qualité des produits et la sécurité des patients. Ils peuvent engendrer de lourdes conséquences pour l'entreprise en termes de santé publique, financiers ou pour son image de marque. La gestion des risques qualité représente donc un enjeu majeur pour l'industrie pharmaceutique.

Considéré comme référence par les industriels, le texte ICH Q9 fournit les principes de gestion du risque qualité et des exemples d'outils applicables à tous les aspects de la qualité. Parmi les outils présentés dans la ligne directrice, les méthodes d'analyse de risque telles que l'AMDEC, l'APR ou l'HAZOP couramment utilisées par l'industrie pharmaceutique et par les autorités compétentes, permettent d'avoir une approche structurée de la gestion du risque qualité.

Les rappels de lots enregistrés par l'ANSM ainsi que l'« affaire TEVA » ont montré l'importance de la maîtrise des risques de Mix-up. Pour prévenir ce type particulier de risque qualité, des entreprises se sont placées dans une démarche proactive en initiant des analyses de risque. Gérer les risques qualité se présente comme une nécessité pour la protection des patients, et celle de l'entreprise.

La gestion des risques qualité présente un réel apport dans l'industrie pharmaceutique pour garantir la qualité des produits et la sécurité des patients. Destinée à assurer la maîtrise des risques, l'application de la gestion des risques qualité contribue aussi à optimiser le système de gestion de la qualité, et à augmenter les performances des entreprises pharmaceutiques. Elle permet notamment une meilleure utilisation des ressources. Elle est d'ailleurs utilisée dans la programmation des inspections de l'ANSM et de la FDA. La gestion des risques qualité permet également d'accroître la confiance réciproque entre l'industrie et les autorités compétentes.

Par ailleurs, la mise en œuvre de la gestion des risques qualité concourt à satisfaire de manière efficace aux exigences des BPF telles que la gestion des déviations et la gestion des réclamations. Plutôt que d'appliquer littéralement les règles, règlements et recommandations BPF, il s'agit aujourd'hui d'avoir une approche des BPF fondée sur le risque pour obtenir la qualité des produits.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]- Site internet : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/>, consulté le 14 mars 2015
- [2]- European Medicines Agency, Quality Risk Management (ICH Q9), EMA/INS/GMP/79766/2011, 31 January 2011
- [3]- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, *Bonnes Pratiques de Fabrication*, Bulletin officiel n°2014/1 bis, fascicule spécial, mars 2014
- [4]- Norme ISO Guide 73 : 2009 « Risk management – Vocabulary ». ISO, 2009
- [5]- Peretti-Watel P. *La société du risque*. Editions La Découverte, Paris, 2010.
- [6]- Desroches A., Leroy A., Vallée F., *La gestion des risques : principes et pratiques*. Lavoisier, 2003
- [7]- Delmotte S., Desroches A., *L'Analyse Globale des Risques Quantitative (AGRq)*. IMdR, Institut pour la Maîtrise des Risques, 19^e Congrès de Maîtrise des Risques et Sûreté de Fonctionnement, Dijon 21 - 23 octobre 2014
- [8]- Le Ray J. *Gérer les risques : Pourquoi ? Comment ?* AFNOR Editions, 2010
- [9]- Durand D. *La Systémique*. Que sais-je ?, n° 1795, Puf, Presses Universitaires de France, 2013
- [10]- Le Moigne J.-L. *La théorie du système général. Théorie de la modélisation*. Presses Universitaires de France, 1994
- [11]- Lacolare V. & Burin C. *Optimiser les risques de l'entreprise*. AFNOR Editions, 2010
- [12]- Genelot D. *Manager dans la complexité : Réflexions à l'usage des dirigeants*. INSEP CONSULTING Editions, 2001
- [13]- Cours de Monsieur F. Tarabah, Master 2 Management de la Qualité, année 2013/2014
- [14]- Mèlèse J. *L'analyse modulaire des systèmes de gestion A.M.S*. Editions Hommes et Techniques, 1984
- [15]- Donnadiou G. *Manager avec le social : L'approche systémique appliquée à l'entreprise*. Les Editions LIAISONS, 1997
- [16]- Barthélémy B. Courrèges P. *Gestion des risques : méthode d'optimisation globale*. Paris : Editions d'Organisation, 2004
- [17]- Norme FD X 50-176 « *Management des processus* ». AFNOR, 2005
- [18]- Baldegger R. et Pasquier M., *Le management dans un environnement dynamique : Concepts, méthodes et outils pour une approche systémique*. De Boeck Supérieur, 2014
- [19]- Mougin Y. *Processus : les outils d'optimisation de la performance*. Editions d'Organisation, 2004
- [20]- Mougin Y. *Réinventer sa démarche processus : développer de nouveaux principes de fonctionnement, repenser nos modes de management et relancer nos performances vers le haut*. Paris : Edition Lexitis, 2011
- [21]- Cattan M., Idrissi N., Knockaert P., *Maîtriser les Processus de l'entreprise, Guide opérationnel*. Editions d'Organisation, 1999
- [22]- site internet : www.iso.org/, consulté le 20 février 2015
- [23]- site internet : www.iec.ich/, consulté le 20 février 2015
- [24]- Darsa J.-D. *La gestion des risques en entreprise : Identifier – Comprendre - Maîtriser*. GERESCO Edition, 2013

- [25]- Cours de Monsieur P. Tchoreloff, Master 2 Management de la Qualité, année 2013/2014
- [26]- Doucet C. *La Qualité. Que sais-je ?*, n° 2779, Puf, Presses Universitaires de France, 2007
- [27]- Fey R., Gogue J.-M., *La Maîtrise de la Qualité*. Edition Economica, 1991
- [28]- Durieux P. *Evaluation, Qualité, Sécurité dans le domaine de la santé : Guide des principaux termes*. Edition Médecine - Sciences Flammarion, 1997
- [29]- Department of Health and Human Services U.S. Food and Drug Administration, *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century : A Risk-Based Approach, Final Report*, September 2004
- [30]- Legifrance, Décret n° 2012-1562 du 31 décembre 2012 relatif au *renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments et à l'encadrement de la vente de médicaments sur internet*.
Adresse internet : www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026871417
- [31]- Journal officiel de l'Union Européenne. *Directive 2011/62/UE* du Parlement Européen et du Conseil du 8 juin 2011
- [32]- Legifrance. *Code de la Santé Publique - article R. 5313-4*, codifié par Décret n°2004-802 du 29 juillet 2004
- [33]- site internet : <http://ansm.sante.fr/>, consulté le 22 mars 2015
- [34]- *Rapport d'activité 2012, de l'Afssaps à l'ANSM*. Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), 2013
- [35]- *Rapport d'activité 2014*. Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), Août 2015
- [36]- *Programme de travail 2014 de l'ANSM*. Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), janvier 2014
- [37]- Viornery L. *L'inspection des établissements pharmaceutiques : Evolution de la réglementation*. Direction de l'Inspection, ANSM, 25/10/2013
- [38]- ANSM, *GT 4 « Pratiques industrielles, Inspection, Matières premières, BPF, BPD, Médicaments falsifiés et Contrefaçons »*, Compte-rendu de la réunion du 27 septembre 2013,
- [39]- PI 037-1, *A Recommended Model for Risk-based Inspection Planning in the GMP Environment*. Editor : PIC/S, 1 January 2012
- [40]- *A Model for Risk Based Planning for Inspections of Pharmaceutical Manufacturers*, European Medicines Agency MA, June 2013
- [41]- *Compliance Program Guidance Manuel*. 7356.002, Food and Drug Administration, 2002
- [42]- Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Risk-Based Method for Prioritizing cGMP Inspections of Pharmaceutical Manufacturing Sites – A Pilot Risk Ranking Model*. September 2004
- [43]- FDA Center for Drug Evaluation and Research, *Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical cGMP Regulations*, September 2006
- [44]- Mazouni M. *Thèse : Pour une meilleure approche du Management des Risques : De la modélisation ontologique du processus accidentel au système interactif d'aide à la décision*, INPL, Nancy Université, Soutenue le 13 novembre 2008
- [45]- Sykes I. *How is ICH Q9 implemented in the industry ?* STP Pharma Pratiques – volume 18 – N° 5 – septembre-octobre 2008
- [46]- Commission SFSTP, Lenotte C., Wauquier A., Bohrer G., Boumendil L., Chevallier D., Conin S., Guidot J.-P., Jeantet P., Koenig C., Labille C., Lambert F., Paoli F., Robin F., Siegwalt

F. *S'orienter dans le méli-mélo des outils de gestion des risques*. STP Pharma Pratiques – volume 18 – N° 5 – septembre-octobre 2008

[47]- Monteau M. & Favaro M. *Bilan des méthodes d'analyse à priori des risques*. INRS, 1990

[48]- Ambrosini J. *Le Risk Ranking*. 2014

Adresse internet : <https://prezi.com/p8txiy2fnvw9/le-risk-ranking/>

[49]- Product Quality Research Institute (PQRI). *Training Guide : Risk Ranking and Filtering*

Site internet : <http://www.pqri.org/publications/>

[50]- Desroches A., Baudrin D., Dadoun M., *L'Analyse Préliminaire des risques*. Edition : Paris, Hermes science publications : Lavoisier, 2009

[51]- Global Quality Risk Management. *Quality Risk Management training supports « Principes généraux et Outils pour l'Analyse des Risques Qualité »*. SANOFI, Septembre 2012

[52]- Global Quality Risk Management. *Quality Risk Management training supports « Outils d'analyse : AMDEC »*. SANOFI, Septembre 2012

[53]- Landy G. *AMDEC, Guide Pratique*. AFNOR Editions, 2011

[54]- Mortimore S., Wallace C., *HACCP : guide pratique*. Paris : Polytechnica, 1996

[55]- Site internet : www.haccp-guide.fr, consulté le 22 mars 2015

[56]- WHO Technical Report Series, N° 908, Annex 7 – Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals, 2003

[57]- *Risk Management – Current Issues and Challenges*. Botet J. *Chapter 17 : Quality Risk Analysis : Value for Money in the Pharmaceutical Industry*. INTECH, 2012

[58]- Le Robert & Collins, *Dictionnaire français-anglais*, Edition W. Collins, 1987

[59]- Current Good Manufacturing Practices (cGMPs), 21 Code of Federal Regulations (CFR) Part 210 & 211

Site internet:

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/ucm090016.htm>

ANNEXES

ANNEXE 1

A - Calcul du Risque Intrinsèque		
Complexité du site		
Critères		1 - 3 - 9
Effectif global (Pour les FAB <100 = 1 / 100-300 = 3 / >300 = 9)		3
Nombre de substances actives différentes mises en œuvre (<6 = 1 / 6-10 = 3 / >10 = 9)		9
Nombre de sous-traitants à gérer (<6 = 1 / 6 à 10 = 3 / >10 = 9)		1
...		
Complexité des procédés ou des produits		
Critères		1 - 3 - 9
Stérile (Non = 1 / Terminale = 3 / Aseptique = 9)		9
Libération paramétrique / RTRT / PAT (Non = 1 / Oui = 9)		1
Produits « High potent » (Non = 1 / Un = 3 / Plusieurs = 9)		3
...		
	RI calculé	RI confirmé par l'inspecteur
RI (B/M/H)	H	M
Commentaires de l'inspecteur (changement du RI...)		
Arrêt prévu en 2014 de l'utilisation de la substance active hormonale.		
B - Calcul du Risque de non-conformité		
Critères		1 - 3 - 9
Écarts (Aucun écart critique ni majeur = 1 / 1 à 3 écarts majeurs = 3, plus de 3 écarts majeurs = 9)		1
Efficacité du plan d'action (<10% d'écarts réitérés = 1 / 10 à 25 % ou un écart majeur réitéré = 3 / >25% ou au moins 2 écarts majeurs réitérés = 9)		1
	RNC calculé	RNC confirmé par l'inspecteur
RNC (B/M/H)	B	B
Commentaires de l'inspecteur (changement du RNC...)		
C - Calcul du Risque Global		
		score souhaité
Score final	4 ans	
Date de validité du certificat BPF	mai-17	mm/aaaa
Date cible de l'inspection	nov.-16	mm/aaaa
Durée de l'inspection		jours
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé		

ANNEXE 2

Date	Descriptif du rappel de lot
04/06/2013	<p>Les laboratoires BOIRON en accord avec l'ANSM et par mesure de précaution, ont décidé de procéder au retrait du lot de RHUS TOXICODENDRON COMPOSE solution buvable en gouttes 30 ml, lot S2102426 (à ut.av. 10/2017), code CIP 3400931469391.</p> <p>Ce rappel fait suite à la constatation de la présence d'un flacon de CAPSICUM ANNUUM Teinture mère, dans un étui de RHUS TOXICODENDRON COMPOSE.</p> <p>Bien que s'agissant d'un défaut isolé, les laboratoires BOIRON demandent le rappel de l'ensemble des produits du lot S2102426.</p>
21/06/2013	<p>En accord avec l'ANSM et par mesure de précaution le laboratoire ZYDUS France procède au retrait du lot MN1854 (péréemption 12/2015) des 2 spécialités Ramipril Zydus France 2.5mg, comprimé sécable, boîte de 30 (code CIP 34009 39058368) et Ramipril Zydus France 5mg, comprimé sécable, boîte de 30 (code CIP 34009 39028842).</p> <p>Ce rappel fait suite à la découverte de quelques étuis imprimés Ramipril 5mg parmi les boîtes de Ramipril 2.5mg.</p>
05/07/2013	<p>Le laboratoire Zambon France a décidé de procéder, en accord avec l'ANSM et par mesure de précaution, au rappel du lot 018 (péréemption : 09/2015) de la spécialité Ozothine à la diprophylline enfants, suppositoire, boîte de 10, CIP3400930773451.</p> <p>Ce rappel fait suite à une erreur du code CIP dans le datamatrix. Le code CIP codé correspond à celui d'une autre spécialité : Ozothine enfants, 30 mg suppositoire (CIP 3400930773741).</p> <p>A ce jour, aucun signal de pharmacovigilance potentiellement lié à l'anomalie détectée n'a été observé.</p>
15/07/2013	<p>Par mesure de précaution, le laboratoire Sanofi-Aventis France a décidé, en accord avec l'ANSM, de procéder au rappel du lot B05765 – péréemption 11/2014 - de SPIRONOLACTONE ALTIZIDE ZENTIVA 25 mg/15 mg, comprimé sécable – boîte de 30 comprimés – code 34009 367 378 0 8.</p> <p>Ce rappel fait suite à l'identification d'une erreur dans le code DATAMATRIX qui correspond à la spécialité SPIRONOLACTONE ZENTIVA 50 mg – boîte de 30 comprimés sécables.</p> <p>Toutes les autres informations figurant sur les éléments du conditionnement (nom du produit, dosage, code CIP en clair, code-barre, vignette, numéro de lot et date de péréemption) sont correctes.</p>
10/12/2013	<p>Le laboratoire AstraZeneca, en accord avec l'ANSM, procède par mesure de précaution au rappel du lot ZCKS - EXP Juillet 2016 de la spécialité pharmaceutique INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant (code CIP 3400956282982).</p> <p>Ce rappel fait suite à une erreur de paramétrage du code CIP dans le support datamatrix et sur l'étui. Le code CIP du lot rappelé correspond à INEXIUM 20 mg comprimé (CIP 3400956282814). Cette erreur pourrait impacter la gestion des stocks, et conduire potentiellement à un risque d'erreur lors de la dispensation.</p>

Source : ANSM

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2014 / 2015

Nom : CASTELAIN
Prénom : Léna

Titre de la thèse :

La gestion des risques qualité sur un site de production : application aux risques de Mix-up

Mots-clés :

Gestion de risques – Qualité – Méthodes d'analyse de risque – Système – Mix-up

Résumé :

Toutes les entreprises pharmaceutiques sont confrontées à des risques généraux d'ordre économique, juridique, social, etc., auxquels s'ajoutent des risques spécifiques liés à leur secteur d'activité. Les sites de fabrication pharmaceutique sont bien sûr concernés par les risques liés à la production mais les risques qui constituent une préoccupation majeure pour les industriels sont les risques qualité. Afin d'assurer leur maîtrise, les entreprises mettent en place un Système Qualité en y intégrant la gestion des risques.

Le processus de gestion des risques qualité et les méthodes d'analyse de risques fournis par l'ICH Q9 constituent à la fois pour les industriels, et pour les autorités compétentes des outils d'aide à la gestion des risques.

Les risques de Mix-up, qui font partie des risques qualité, peuvent avoir de lourdes conséquences pour les patients et pour l'entreprise. Ces risques nécessitent d'être gérés afin d'assurer leur maîtrise.

Membres du jury :

Président : Juergen SIEPMANN, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur(s) : Youness KARROUT, Maître de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur(s) : Mounira HAMOUDI, Maître de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille