

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 31 octobre 2025
Par M. CABARET Flavien**

**Amélioration de la maîtrise de la qualité
sur un site de production pharmaceutique**

—

**Participation au déploiement d'une stratégie de contrôle par NQA
(Niveau de Qualité Acceptable) au conditionnement**

Membres du jury :

Président : ODOU Pascal, Vice-Doyen et Professeur des Universités - Praticien
Hospitalier, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Directeur : PINÇON Claire, Maître de Conférence des Universités,
UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Membre extérieur : FRIESNER Jean-Baptiste, Docteur en Pharmacie, AstraZeneca

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 1/11

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 2/11

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 3/11

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 4/11

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/11

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 6/11

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

 Département Pharmacie	LISTE GEREE	LG/FAC/001
		Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 7/11

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 8/11

Département Pharmacie

Document transversal

Enseignants et Enseignants-chercheurs
2024-2025

Version 2.3
Applicable au
02/12/2024
Page 8/11

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/11

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/11

M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 11/11

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

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



Remerciements

À Monsieur Pascal ODOU,

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à mon travail en ayant accepté de présider cette thèse. Merci pour la qualité des vos enseignements et votre engagement envers les étudiants.

À Madame Claire PINÇON,

Merci de m'avoir accompagné tout au long de la rédaction de cette thèse, pour vos précieux conseils et votre disponibilité.

À Monsieur Jean-Baptiste FRIESNER,

Merci pour ton soutien et la transmission généreuse de son savoir tout au long de cette année. Ton accompagnement a été un véritable moteur dans mon parcours.

À mes parents,

Je veux dire merci pour tout : pour votre amour, votre patience et votre confiance qui m'ont toujours portée dans tous les moments de la vie.

À ma famille, mes soeurs, mes grand-parents,

Un immense merci pour les moments inoubliables partagés, merci pour votre présence constante, vos encouragements et votre soutien inconditionnel.

À mes amis, à la smala, aux pellets,

Merci pour tous les rires, les moments partagés et la légèreté que vous avez su apporter à ces années d'intense travail. Votre amitié a été un souffle de bonheur et d'énergie indispensable.

Table des matières

Liste des tableaux	1
Liste des figures	2
Liste des annexes	3
Liste des abréviations	4
Introduction	5
Partie 1 - La qualité en industrie pharmaceutique	7
1. Le médicament et sa production	7
1.1. Le médicament	7
1.1.1. Définition du médicament	7
1.1.2. Cycle de vie du médicament	7
1.2. Les étapes clés de la production des médicaments	8
1.2.1. Réception des matières premières	9
1.2.2. Pesée des matières premières	10
1.2.3. Formulation	10
1.2.4. Mise en forme galénique	10
1.2.5. Conditionnement	10
1.2.6. Certification et libération	11
1.2.7. Expédition	12
2. La qualité en industrie pharmaceutique	12
2.1. Définition de la qualité	12
2.2. Exigences réglementaires	13
2.2.1. Référentiels opposables	14
2.2.1.1. Bonnes Pratiques de Fabrication	14
2.2.1.2. Pharmacopée	14
2.2.1.3. Autorisation de Mise sur le Marché	15
2.2.2. Référentiels non opposables	15
2.2.2.1. ICH : International Council for Harmonization	16
2.2.2.2. ISO : International Standardization Organization	16
2.2.2.3. AFNOR : Association Française de Normalisation	17
2.3. Système de management de la qualité (SMQ) - ICH Q10	17
2.4. Défaut qualité	18

2.5. Les acteurs de la qualité	19
2.5.1. Contrôle qualité	20
2.5.2. Services opérationnels : production et assurance qualité	20
2.5.3. Libération	20
2.5.4. Réclamations	21
3. La gestion des risques	21
3.1 Notion de risque	21
3.2. Le risque qualité en industrie pharmaceutique	22
3.2.1. Quality risk management (QRM) - ICH Q9	22
3.2.2. Analyses de risque	24
3.3. Outils de management de la qualité en industrie pharmaceutique	25
3.3.1. Analyses de risque	25
3.3.2. Documentation	25
3.3.3. Maîtrise des changements	26
3.3.4. Processus de déviation	27
3.3.5. Dossier de lot	28
Partie 2 - Les NQA et la norme ISO 2859-1	29
1. Concept des NQA	29
2. La norme ISO 2859-1	31
2.1. Prémices des procédures d'échantillonnage	31
2.2. Présentation et objectifs de la norme	32
2.3. Principes de la norme ISO 2859-1 (4)	33
2.3.1. Niveau de qualité acceptable	34
2.3.2. Plan d'échantillonnage - définition	34
2.3.3. Types de contrôle	35
2.3.4. Effectif du lot	37
2.3.5. Plan d'échantillonnage - détermination	39
2.3.6. Efficacité des plans d'échantillonnage	41
3. Autres règles d'échantillonnage	46
Partie 3 - Stratégie de mise en place des NQA au conditionnement	49
1. Détermination des objectifs	49
1.1. Intérêts de la mise en place de la stratégie	49
1.2. Etat futur après la mise en place de la stratégie	50
1.3. Etapes et actions du change control	51

2. Définition du périmètre	51
2.1. Les défauts au conditionnement secondaire	51
2.2. Choix du lieu de prélèvement	52
3. Cotation et classification des défauts du conditionnement secondaire	53
4. Définition de la stratégie de contrôle	56
4.1. Définition des NQA à appliquer	56
4.2. Détermination du plan d'échantillonnage	57
5. Intégration de la méthodologie de contrôle par NQA	61
5.1. Documentation et standardisation	61
5.2. Formation du personnel et déploiement de la stratégie	67
6. Bilan, limites des connaissances et améliorations	67
Conclusion	69
Bibliographie	71
Annexes	75

Liste des tableaux

Tableau 1 : Plans d'échantillonnage simple pour un niveau d'inspection normal

MIL-STD-105E

Tableau 2 : Lettre-code d'effectif d'échantillon pour les contrôles généraux - ISO 2859-1

Tableau 3 : Lettre-code d'effectif d'échantillon pour les contrôles spéciaux - ISO 2859-1

Tableau 4 : Plans d'échantillonnages pour un échantillonnage simple en contrôle normal - ISO 2859-1

Tableau 5 : Valeurs calculées des courbes d'efficacité des plans d'échantillonnage simple pour la lettre-code d'effectif d'échantillon M en pourcentage d'individus non conformes et en non-conformités par 100 individus - ISO 2859-1

Tableau 6 : Exemple de lecture des valeurs calculées des courbes d'efficacité pour un AQL de 1,0 en contrôle normal

Tableau 7 : Exemple de lecture des valeurs calculées des courbes d'efficacité pour un AQL de 4,0 en contrôle normal

Tableau 8 : Liste non exhaustive des défauts et de leur définition au conditionnement secondaire

Tableau 9 : Matrice de cotation de la sévérité selon le QRM

Tableau 10 : Analyse de la sévérité des défauts au conditionnement secondaire

Tableau 11 : Correspondance entre sévérité et criticité de défaut

Tableau 12 : Criticité des défauts au conditionnement secondaire

Tableau 13 : Détermination de la lettre-code d'effectif d'échantillon pour une tranche normale

Tableau 14 : Détermination du plan d'échantillonnage d'une tranche normale pour un NQA de 1,0

Tableau 15 : Détermination des plans d'échantillonnage pour la tranche atypique

Tableau 16 : Tableau de suivi du contrôle par NQA d'une tranche

Liste des figures

Figure 1 : Cycle de vie des médicaments

Figure 2 : Étapes clés de la fabrication des médicaments

Figure 3 : Représentation de la qualité client - entreprise

Figure 4 : Diagramme d'un SMQ selon ICH Q10

Figure 5 : Acteurs qualité au cours du process de fabrication

Figure 6 : Représentation du processus de Quality Risk Management selon ICH Q9

Figure 7 : Pyramide documentaire en industrie pharmaceutique

Figure 8 : Représentation schématique du concept de NQA

Figure 9 : Logigramme de détermination d'un plan d'échantillonnage

Figure 10 : Logigramme de passage d'un contrôle à un autre - ISO 2859-1

Figure 11 : Courbes d'efficacité des plans d'échantillonnage simple pour la lettre-code d'effectif d'échantillon M - ISO 2859-1

Figure 12 : Exemple de lecture d'une courbe d'efficacité pour un NQA de 1,0

Figure 13 : Normes ISO pour les contrôles par attributs et par mesures

Figure 14 : Logigramme de réaction en cas de défaut mineur en cours de production

Figure 15 : Logigramme de réaction en cas de défaut majeur en cours de production

Figure 16 : Logigramme de réaction en cas de défaut critique

Liste des annexes

Annexe 1 : Exemple de lecture d'une courbe d'efficacité pour un NQA de 4,0

Annexe 2 : Détermination du plan d'échantillonnage d'une tranche normale pour un AQL de 4,0

Liste des abréviations

Ac : Critère d'acceptation

ADC : Articles De Conditionnement

AFNOR : Association Française de Normalisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSI : American National Standards Institute

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments

AQ : Assurance Qualité

AQL : Acceptance Quality Limit

BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Action Preventive Action

CC : Change Control

CQ : Contrôle Qualité

CSP : Code de Santé Publique

CTD : Common Technical Document

HSE : Hygiène, Sécurité, Environnement

ICH : International Council for Harmonization

ISO : International Standardization Organization

MIL-STD-105X : Military Standard 105 version X (X = A, B, C, D ou E)

MP : Matières Premières

NQA : Niveau de Qualité Acceptable

Pa : Probabilité d'acceptation

PF : Produit Fini

QRM : Quality Risk Management

Re : Critère de rejet

SMQ : Système de Management de la Qualité

Introduction

En industrie pharmaceutique, le concept de qualité est présent à chaque étape de fabrication des médicaments. La qualité d'un médicament est essentielle et fait partie intégrante des exigences réglementaires. A travers le monde, les autorités sanitaires, comme l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments) en France, imposent des standards rigoureux dans la fabrication des médicaments. Ces standards, également appelés Bonnes Pratiques de Fabrication, permettent de garantir au patient un médicament respectant les règles de sécurité, qu'il soit efficace et de qualité (1). Cependant, assurer un haut niveau de qualité dans l'industrie pharmaceutique ne consiste pas seulement à répondre aux exigences des autorités sanitaires mais également à mettre en place un système de management de la qualité et de la gestion des risques, fondé sur les BPF, les lignes directrices (comme l'ICH Q10) ou les normes internationales telles que les normes ISO (2,3).

Les standards évoluant chaque jour, il est essentiel pour les industriels de s'adapter et de s'améliorer continuellement afin de maîtriser au mieux la qualité.

Dans ce contexte, le concept d'Acceptance Quality Limit (AQL) ou de Niveau de Qualité Acceptable (NQA) permet une amélioration de la maîtrise de la qualité. En effet, ce concept, décrit dans la norme ISO 2859-1, se traduit par un contrôle visuel statistique des unités produites afin de statuer sur leur conformité et déterminer si le lot est acceptable.

Cette norme permet de déterminer le nombre d'échantillons à prélever pour le contrôle visuel ainsi que les seuils d'acceptation et de rejet du lot, c'est-à-dire le nombre d'unités non-conformes maximal autorisé pour chaque criticité de défaut (mineur, majeur ou critique). (4). De plus, cette stratégie de contrôle a pour objectif de collecter des données afin de pouvoir suivre l'évolution de la qualité des médicaments produits et de pouvoir réagir de manière proactive en cours de lot dès l'apparition des premiers symptômes de défaut.

Dans un premier temps, cette thèse aura pour objectif, après une brève définition du médicament et de l'industrie pharmaceutique, de définir la notion de qualité ainsi que les différents outils et acteurs du management de la qualité.

Dans une seconde partie, le concept de NQA sera présenté et la norme ISO 2859-1 sera détaillée afin de mieux appréhender son principe de fonctionnement.

Enfin, dans une dernière partie, nous verrons un cas pratique avec une description des différentes étapes permettant d'implémenter un suivi de la qualité par NQA sur un site de production pharmaceutique, plus précisément au conditionnement secondaire qui est l'étape de mise en étui des médicaments.

Partie 1 - La qualité en industrie pharmaceutique

1. Le médicament et sa production

1.1. Le médicament

1.1.1. Définition du médicament

Le Code de Santé Publique (CSP) article L.5111-1 définit le médicament comme : “toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l’égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l’homme ou chez l’animal ou pouvant leur être administrée, en vue d’établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.” (5)

Un médicament se compose d’une ou plusieurs substances actives et d’excipients. Les médicaments peuvent se présenter sous de nombreuses formes pharmaceutiques (ou formes galéniques) afin de les rendre administrables au patient et sont classées selon leur mode de fonctionnement.

Les principales classes sont les formes orales administrées *per os*, les formes injectables administrées par voie parentérale, les formes dermiques appliquées sur la peau, les formes inhalées administrées par aérosols ou encore les formes rectales. (6)

1.1.2. Cycle de vie du médicament

Avant d’arriver sur le marché et d’être dispensé à un patient, que ce soit en officine ou à l’hôpital, le médicament suit différentes étapes telles que présentées dans la figure ci-dessous (*Figure 1 : Cycle de vie des médicaments*).

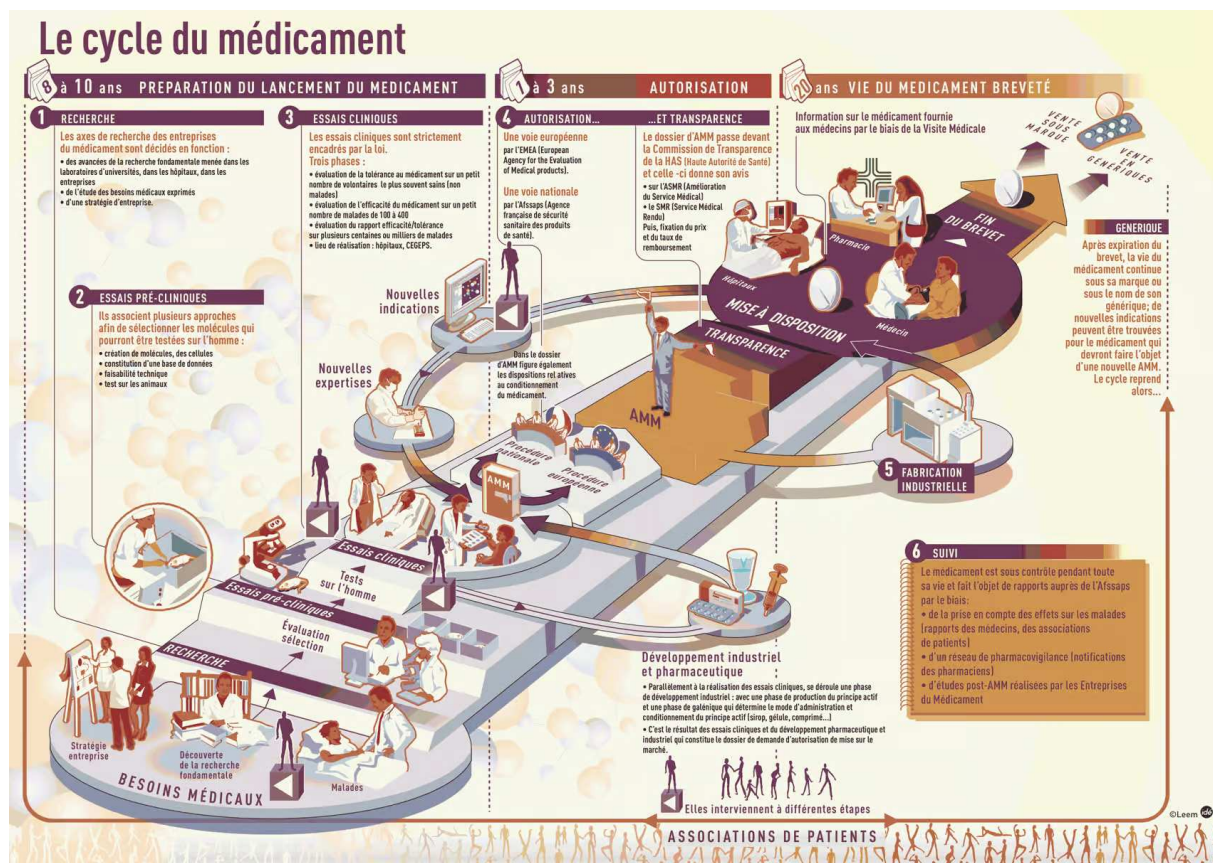


Figure 1 : Cycle de vie des médicaments (7)

La première étape correspond à la recherche fondamentale afin d'identifier une nouvelle substance active. Ensuite, il y a des essais précliniques qui sont réalisés sur des modèles cellulaires et/ou animaliers avant de passer aux essais cliniques chez l'Homme. Lorsque les résultats issus des essais cliniques sont satisfaisants, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est délivrée, permettant la commercialisation du médicament.

La fabrication est un maillon essentiel dans le cycle de vie d'un médicament puisqu'elle intervient dès les essais cliniques jusqu'à la fin de vie du médicament. (8)

1.2. Les étapes clés de la production des médicaments

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définissent la production comme "toutes les opérations mises en œuvre dans la préparation d'une substance active, depuis la réception des matières, en passant par le procédé et jusqu'au conditionnement de la substance active". La production des médicaments se fait généralement par lots. Un lot est défini comme une "quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène". (9)

Ainsi, il y a un ensemble d'étapes successives spécifiques à la production d'un lot de médicaments. Chaque forme pharmaceutique possède son propre processus de fabrication.

Cependant, les étapes clés de leur fabrication sont similaires et peuvent être résumées au travers de la figure ci-dessous (*Figure 2 : Étapes clés de la fabrication des médicaments*).

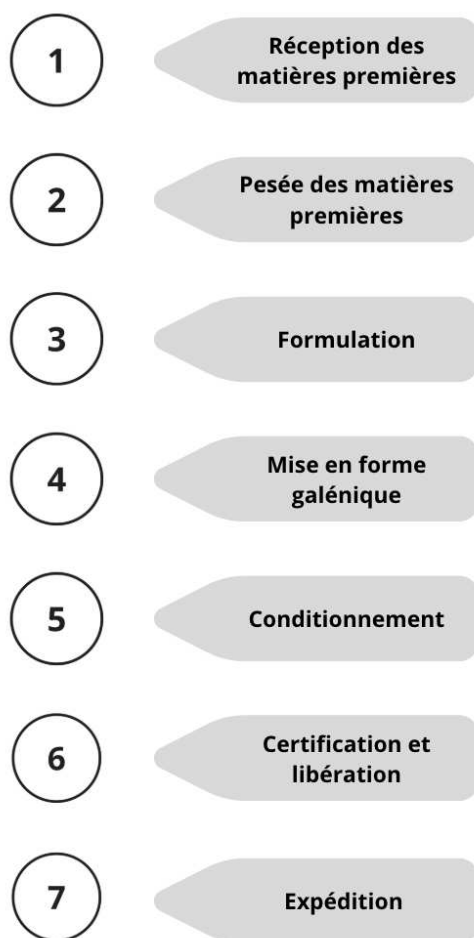


Figure 2 : Étapes clés de la fabrication des médicaments

1.2.1. Réception des matières premières

Les matières premières (MP) sont définies dans le CSP comme étant la ou les substances actives ainsi que le ou les excipients qui composent les médicaments. (10)

Cependant, le terme MP est couramment employé pour tous les composants participant à la fabrication des médicaments, tels que les articles de conditionnement (ADC) comme les blisters, les étuis ou encore les notices.

Lors de la réception des MP sur un site de production, celles-ci sont stockées et un échantillonnage est prélevé pour être analysé par le laboratoire de contrôle qualité (CQ) dans le but de s'assurer de leur conformité vis-à-vis de leurs spécifications. Si les contrôles sont conformes, les MP sont libérées de manière à ce qu'elles puissent être utilisées pour la production des médicaments. (11)

1.2.2. Pesée des matières premières

La pesée des MP correspond à la pesée des excipients et des substances actives. C'est une étape cruciale de processus de fabrication puisqu'il faut s'assurer que les pesées sont effectuées avec la plus grande précision avant leur emploi dans la chaîne de fabrication pour éviter les risques de sur- ou sous-dosage, et pour avoir la composition quantitative en excipients et substances actives conforme aux spécifications du produit.

1.2.3. Formulation

La formulation est, pour le plus souvent, une étape de mélange des excipients avec la ou les substance(s) active(s). Cette étape doit permettre d'obtenir un mélange ou "bulk" homogène, afin de pouvoir garantir une distribution homogène de la ou des substance(s) active(s) à travers toute la formulation.

Ce mélange sera ensuite utilisé afin de mettre le médicament sous sa forme galénique.

1.2.4. Mise en forme galénique

La mise en forme galénique permet de donner la forme pharmaceutique dans laquelle le médicament va être administré au patient. Cette mise en forme se fait selon des procédés différents en fonction de la forme galénique. Par exemple, cette étape pourra se faire par compression pour les comprimés, par lyophilisation pour les lyophilisats, qu'ils soient oraux ou injectables, ou alors par mélange des excipients et substances actives dans un gaz liquéfié (sous pression) dans le cadre de la fabrication des inhalateurs pressurisés.

1.2.5. Conditionnement

Le conditionnement est divisé en différentes catégories. L'article R5121-1 du CSP définit le conditionnement primaire comme "le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct" et le conditionnement extérieur ou secondaire comme "l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire".

(12)

Le conditionnement primaire vise à protéger le médicament (chocs, température, lumière, ...) afin que sa qualité soit stable tout le temps de sa durée d'utilisation.

Le conditionnement secondaire est, quant à lui, le premier support d'information pour les patients. (13)

Enfin, il y a le conditionnement tertiaire qui regroupe les unités en carton permettant de les palettiser et de faciliter le transport.

1.2.6. Certification et libération

L'annexe 16 des BPF, intitulée "Certification par une personne qualifiée et libération des lots", définit et décrit les différentes étapes de la certification et de la libération des lots.

Les principales étapes du processus de libération sont la vérification de la fabrication et des contrôles (analyse qualitative et quantitative a minima sur les substances actives du médicament), la certification du lot par une personne qualifiée, ainsi que le transfert dans un stock destiné à la vente ou à l'exportation du lot. L'objectif est d'assurer que le lot a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences des BPF et de son AMM.

La certification d'un lot est sous la responsabilité d'une personne qualifiée correspondant au pharmacien responsable en France. Cependant, il est possible de déléguer la certification d'un lot à du personnel ayant reçu une formation appropriée.

Lors de la certification, la personne qualifiée (ou personnel habilité si délégation) doit s'assurer que les points 1.7.1 à 1.7.21 de l'annexe 16 des BPF sont garantis, c'est-à-dire de notamment s'assurer que :

- L'intégralité des opérations de fabrication et de contrôle a été effectuée conformément aux BPF et aux exigences de l'AMM ;
- Toute la chaîne d'approvisionnement, allant de la substance active et du médicament jusqu'à la certification, est documentée ;
- Les audits des sous-traitants (fabrication et/ou contrôle) ont été effectués et que les rapports sont disponibles pour la certification ;
- Les spécifications des matières premières et des articles de conditionnement sont conformes à l'AMM ;
- Les enregistrements sont complets et approuvés par du personnel formé ;
- Les procédés de fabrication et de contrôle sont validés ;
- Les investigations, s'il y en a, ont été menées à un niveau suffisant. (14,15)

1.2.7. Expédition

L'expédition et la distribution en gros des médicaments à usage humain sont encadrés par les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG). Les BPDG sont applicables aux sites fabricants et se composent de dix chapitres :

- Chapitre 1 : Gestion de la qualité ;
- Chapitre 2 : Personnel ;
- Chapitre 3 : Locaux et équipements ;
- Chapitre 4 : Documentation ;
- Chapitre 5 : Opérations ;
- Chapitre 6 : Réclamations, retours, médicaments suspectés d'être falsifiés et rappel ou retrait du marché ;
- Chapitre 7 : Activités externalisées ;
- Chapitre 8 : Auto-inspections ;
- Chapitre 9 : Transport ;
- Chapitre 10 : Dispositions spécifiques applicables aux courtiers.

Le respect des chapitres des BPDG définissant les lignes directrices garantit la maîtrise de la chaîne de distribution et préserve la qualité et l'intégrité des médicaments. (16)

2. La qualité en industrie pharmaceutique

2.1. Définition de la qualité

La qualité est un terme possédant différents sens en fonction du contexte de son emploi. Au sens pharmaceutique du mot, voici les définitions telles que décrites dans le dictionnaire : "aspect, manière d'être de quelque chose, ensemble des modalités sous lesquelles quelque chose se présente" et "ensemble des caractères, des propriétés qui font que quelque chose correspond bien ou mal à sa nature, à ce qu'on en attend". (17)

Pour être plus précis et s'assurer que les industriels pharmaceutiques utilisent la même définition du mot qualité pour un médicament, la norme ISO 9000:2015, intitulée "Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire", propose la définition suivante : " aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences. (18)

Les exigences sont définies par les clients, qu'ils soient internes ou externes et par la réglementation. On parle de client interne lorsque l'organisation du site de fabrication fait que les étapes de fabrications, telles que décrites dans la figure 2 (*Figure 2 : Étapes clés de la fabrication des médicaments*) sont indépendantes. Ainsi, chacune des étapes de fabrication

va être le client de l'étape précédente, par exemple, l'étape de conditionnement est le client de l'étape de mise en forme galénique.

Le client "externe" peut être une autre entreprise (comme dans le cadre des sous-traitants) ou le patient à qui le médicament va être dispensé.

Dans les deux cas, le client va définir une qualité attendue à laquelle l'entreprise va répondre, en définissant une qualité standardisée (ou programmée) basée sur des exigences réglementaires. Cependant, il peut y avoir des écarts entre la qualité programmée et celle réalisée, puisqu'il y a potentiellement des aléas survenant en production et pouvant interférer sur la qualité définie initialement. Enfin, c'est donc la qualité réalisée qui sera perçue par le client et comparée à la qualité attendue, conditionnant la satisfaction client. (19) Ces différences sont schématisées dans la figure ci-dessous (*Figure 3 : Représentation de la qualité client - entreprise*).

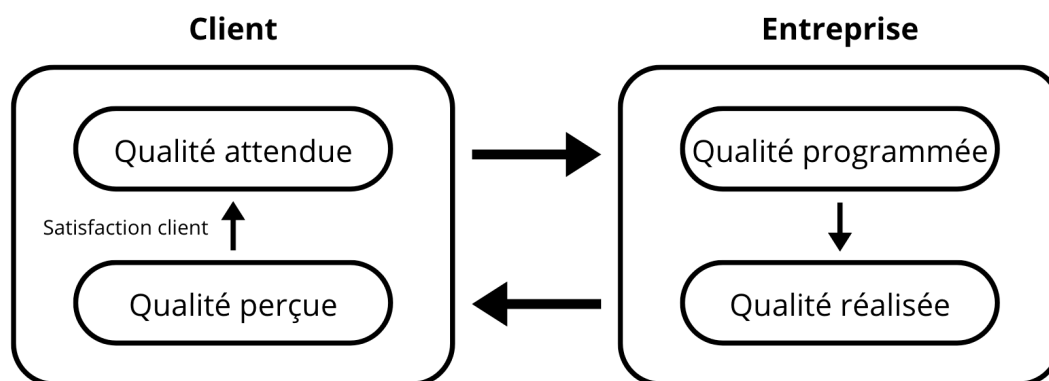


Figure 3 : Représentation de la qualité client - entreprise

2.2. Exigences réglementaires

L'industrie pharmaceutique est fortement réglementée, que ce soit au niveau national, européen ou mondial. Ces exigences réglementaires, permettent, comme mentionné dans le paragraphe précédent, à définir la qualité attendue d'un médicament.

Parmi cette réglementation, il y a les référentiels dit opposables, c'est-à-dire à caractère obligatoire, et les référentiels non opposables (non obligatoires).

2.2.1. Référentiels opposables

Un référentiel est dit opposable lorsqu'il est d'application obligatoire et dont tout manquement est réprimandable. En industrie pharmaceutique, les trois référentiels opposables principaux sont les BPF, la Pharmacopée et l'AMM.

2.2.1.1. Bonnes Pratiques de Fabrication

Les BPF sont un ensemble de principes et de lignes directrices permettant d'harmoniser les pratiques pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits fabriqués. En fonction du pays de commercialisation du médicament, il faut respecter le référentiel applicable au pays. On parle de BPF au niveau national français, de GMP (Good Manufacturing Practices) (20) au niveau européen et de cGMP (current Good Manufacturing Practice) (21) pour les Etats-Unis.

En France, les BPF sont émises par l'ANSM. Elles sont constituées de quatre parties et d'annexes. La première partie porte sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain. Cette partie est constituée de neuf chapitres (1) :

- Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique
- Chapitre 2 : Personnel
- Chapitre 3 : Locaux et matériel
- Chapitre 4 : Documentation
- Chapitre 5 : Production
- Chapitre 6 : Contrôle de la qualité
- Chapitre 7 : Activités externalisées
- Chapitre 8 : Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments
- Chapitre 9 : Auto-inspection

2.2.1.2. Pharmacopée

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire constitué de monographies (générales ou spécifiques) qui regroupent un ensemble de spécifications définissant des critères de pureté pour la fabrication des médicaments (matières premières, préparations, contenants et produits finis) ainsi que des méthodes d'analyses.

Il existe différentes pharmacopées, comme la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), ou la Pharmacopée Américaine (USP), qui sont régulièrement mises à jour. Il y a également la Pharmacopée Française mais elle n'est pas opposable. (22,23)

2.2.1.3. Autorisation de Mise sur le Marché

Le dossier d'AMM, également appelé CTD (Common Technical Document), constitué après les essais cliniques, permet d'approuver la mise sur le marché d'un médicament. Un dossier d'AMM se compose de cinq modules :

- Le module 1 porte sur les informations administratives et de prescription ;
- Le module 2 présente un résumé général des informations présentes dans le CTD ;
- Le module 3 décrit la qualité ;
- Le module 4 expose les rapports des études non cliniques ;
- Le module 5 détaille les rapports des études cliniques.

Le module 3 (qualité) se compose de deux parties : la section 3.2.S relative à la substance active et la section 3.2.P relative au produit fini.

La section 3.2.P doit contenir de nombreuses informations avec notamment :

- Une description et la composition du produit fini ;
- Le développement pharmaceutique ;
- La fabrication (procédé de fabrication, contrôles des étapes critiques, ...) ;
- Le contrôle des excipients ;
- Le contrôle du produit fini ;
- La stabilité du produit fini. (24,25)

Ainsi, outre les BPF et la Pharmacopée, un médicament doit également être en accord et respecter son AMM.

2.2.2. Référentiels non opposables

Un référentiel non opposable n'est pas à caractère obligatoire. Son rôle est de proposer des aides au travers de la publication de normes et de lignes directrices, également appelées "guidelines", afin de mettre en place les pratiques visées dans celles-ci.

Les trois principaux organismes émetteurs de normes et de lignes directrices pour l'industrie pharmaceutique sont l'ICH (International Council for Harmonization), l'ISO (International Standardization Organization) et l'AFNOR (Association Française de Normalisation) .

2.2.2.1. ICH : International Council for Harmonization

L'ICH, qui décrit des exigences techniques relatives à l'enregistrement des médicaments à usage humain, a été créé en 1990. L'ICH répond à une volonté et un besoin d'harmonisation au niveau international des pratiques de chaque pays provenant des autorités compétentes et des représentants de l'industrie pharmaceutique de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis. Le but de cette harmonisation est de faciliter et d'améliorer la commercialisation des produits pharmaceutiques, tout en ayant des médicaments répondant aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité. Dans ce contexte, l'ICH a publié de nombreuses lignes directrices qui sont accessibles gratuitement. Ces lignes directrices sont classées en quatre thématiques :

- Qualité (Q)
- Sécurité (S)
- Efficacité (E)
- Multidisciplinaires (M) (3)

De manière générale, les lignes directrices ICH ne sont pas opposables. Cependant, certaines d'entre elles sont citées dans les BPF. Les BPF étant opposables, les ICH mentionnées dans les BPF le deviennent également. C'est, par exemple, le cas pour l'ICH Q9 et l'ICH Q10.

2.2.2.2. ISO : International Standardization Organization

Les normes ISO, contrairement aux lignes directrices de l'ICH, ne sont pas spécifiques à l'industrie pharmaceutique. En effet, l'ISO émet des normes internationales couvrant un large éventail d'activités. L'ISO, créé en 1946 à Londres, est une organisation non gouvernementale composée de membres correspondant aux organismes nationaux de normalisation de 174 pays. Aujourd'hui, l'ISO est à l'origine de 25799 normes et autres référentiels. L'élaboration des normes par l'ISO repose sur quatre principes : les normes doivent répondre à un besoin du marché, elles sont fondées sur une expertise mondiale, elles sont le fruit d'un processus multipartite (experts, associations, universitaires, ...) et sont fondées sur un consensus.

Ces normes internationales permettent de guider les entreprises dans la mise en place et la gestion du domaine couvert par la norme, cependant elles ne sont pas disponibles gratuitement. La certification ou l'accréditation est un gage de conformité vis-à-vis des normes qui peuvent être revendiquées par les entreprises. (2)

2.2.2.3. AFNOR : Association Française de Normalisation

L'AFNOR, créée en 1926, est un acteur important de la normalisation en France. En effet, l'AFNOR recense les besoins grâce à ses COS (Comités Stratégiques) et coordonne l'élaboration des normes dans de nombreux domaines. L'AFNOR homologue les normes afin de les intégrer au catalogue national et peut également réaliser la certification des entreprises. (26)

2.3. Système de management de la qualité (SMQ) - ICH Q10

Un Système de Management de la Qualité (SMQ) est “un ensemble de processus et de responsabilités” définis dans le but d’avoir une gestion de la qualité efficace afin d'accroître la satisfaction client. (27) Chaque entreprise possède son propre SMQ qui peut être basé sur des normes telles que la norme ISO 9001:2015. (28)

Pour aider à la mise en place d'un SMQ efficace, l'ICH Q10 définit une ligne directrice décrivant un modèle de SMQ efficace en industrie pharmaceutique, schématisé dans la figure ci-dessous (*Figure 4 : Diagramme d'un SMQ selon ICH Q10*). Les trois objectifs de cette ligne directrice sont de parvenir à réaliser des produits de qualité appropriée, d'établir et de maintenir un contrôle des process et produits, tout en facilitant l'amélioration continue.

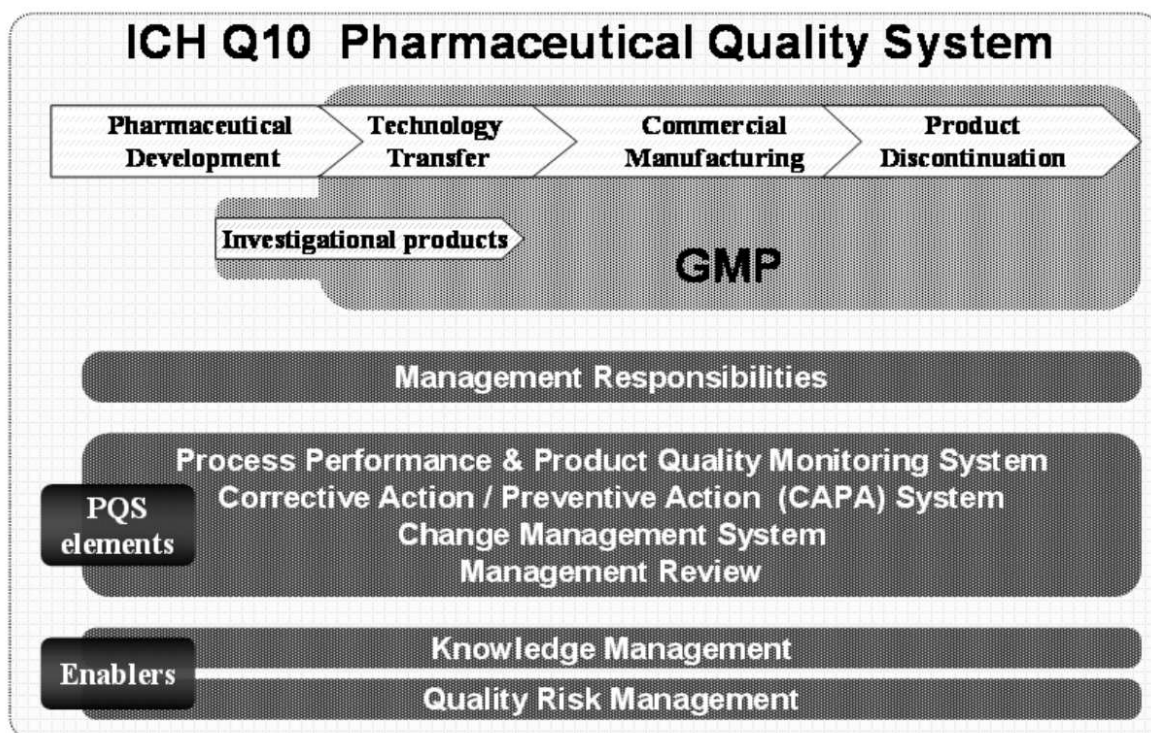


Figure 4 : Diagramme d'un SMQ selon ICH Q10

L'ICH Q10 décrit un SMQ permettant de maîtriser la qualité du développement à la fin de commercialisation d'un médicament en passant par le transfert de technologie (passage du développement en laboratoire à la production industrielle) et la production commerciale.

Cette ligne directrice définit les quatres éléments essentiels au SMQ :

- Un système de surveillance des performances des processus et de la qualité des produits ;
- Un système de mesures correctives et préventives (CAPA) pour l'amélioration des processus et de la qualité des produits ;
- Un système de gestion des changements ;
- Une revue de direction des performances des processus et de la qualité des produits.

Enfin, il y a les facteurs favorisants qui sont la gestion des connaissances et le management du risque qualité. Ils sont applicables tout au long des étapes du cycle de vie et soutiennent le SMQ. (29)

2.4. Défaut qualité

Un défaut est défini dans le dictionnaire comme "l'absence, manque ou insuffisance de ce qui serait nécessaire". (30) L'ANSM, quant à elle, définit un défaut qualité comme une "non conformité aux spécifications décrites dans le dossier d'AMM ou une déviation par rapport aux BPF". (31)

Les défauts sont généralement classés en fonction de leur sévérité. La sévérité est le "caractère de ce qui est grave, dangereux". (32)

Il n'y a pas de consensus concernant la sévérité des défauts. Chaque industriel a la possibilité de définir les différentes catégories de sévérité ainsi que leur criticité associée dans le but de classer ses défauts. Le plus souvent, il y a trois niveaux de criticité : mineure, majeure et critique.

En plus de la classification des défauts qui permet de les classer en fonction de leur criticité, il est possible d'identifier les défauts en fonction de leur type. Nous distinguons trois types de défauts différents :

- Les défauts fonctionnels ;
- Les défauts esthétiques ;
- Les défauts réglementaires.

Les défauts fonctionnels sont l'ensemble des défauts ayant un impact sur l'utilisation et/ou l'administration du produit, comme par exemple un blister de comprimés qui ne s'ouvre pas,

ou un comprimé sécable dépourvu de sa barre de sécabilité.

Un défaut esthétique ne gêne pas l'emploi du médicament, le seul risque est d'engendrer des réclamations clients, comme les coups sur un étui n'ayant aucun impact sur la fonctionnalité du produit.

Enfin, les défauts réglementaires sont l'ensemble des défauts engendrant un non-respect des spécifications produits mentionnées dans le dossier d'AMM du médicament, comme un défaut dans l'impression du dosage du médicament mentionné sur l'étui.

2.5. Les acteurs de la qualité

La qualité est présente à chaque étape du processus de fabrication des médicaments, grâce à de nombreux acteurs, comme le service de CQ, les services opérationnels (production, assurance qualité, ...) et le service des réclamations client, tel que présenté dans la figure ci-dessous (*Figure 5 : Acteurs qualité au cours du process de fabrication*).

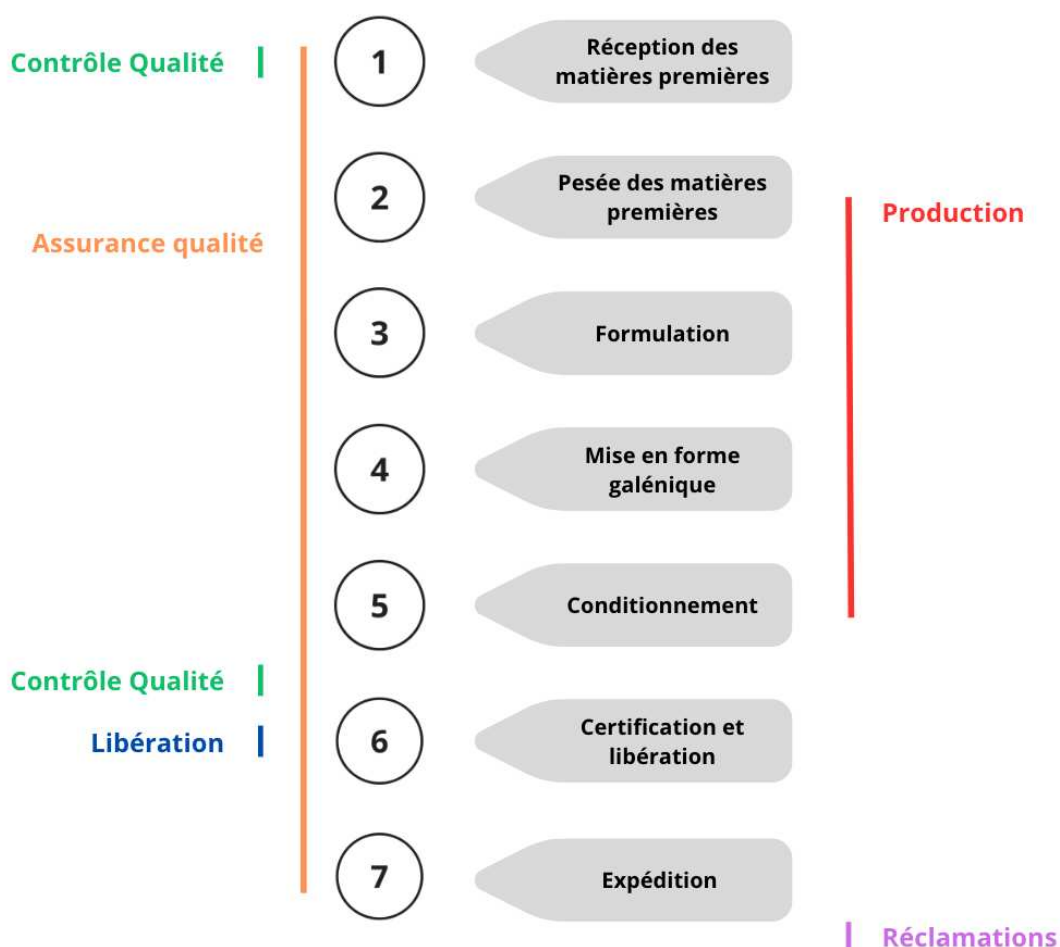


Figure 5 : Acteurs qualité au cours du process de fabrication

2.5.1. Contrôle qualité

Le CQ intervient dès la réception des MP et des ADC. En effet, sur chacun des lots de MP et d'ADC, le service CQ effectue des prélèvements selon les règles d'échantillonnage définies dans ses procédures afin de pouvoir réaliser les contrôles nécessaires à leur libération et utilisation en production, permettant de maîtriser la qualité des MP et ADC utilisés.

Le service CQ effectue également sur chaque lot de produits finis (PF) afin d'effectuer les analyses et contrôles nécessaires à la libération des lots. En fonction du processus de fabrication, il est possible que le CQ intervienne en cours de production pour effectuer des analyses supplémentaires. Ces analyses supplémentaires peuvent aussi être détachées du service Contrôle Qualité et peuvent être effectuées par les services opérationnels comme la production.

De plus, le service CQ réalise des tests de stabilité sur les PF pour évaluer leur comportement à long terme en réalisant des essais de stabilité et pour identifier d'éventuels risques sur les lots de PF déjà libérés et sur le marché. (33)

2.5.2. Services opérationnels : production et assurance qualité

L'opérationnel regroupe différents services acteurs dans la fabrication des médicaments, notamment la production et l'assurance qualité.

La production représente le premier acteur clé de la qualité. En effet, c'est elle qui est au plus proche du médicament, il est donc important de bien former le personnel, notamment grâce aux procédures de travail et aux habilitations pour effectuer les étapes critiques de production telle que l'opération de vide de ligne.

L'assurance qualité a pour objectif de garantir que les systèmes et les processus permettent la fabrication de médicaments conformes par l'application des BPF, mais aussi l'approbation des procédures, la gestion des déviations et des CAPA.

2.5.3. Libération

Comme expliqué précédemment, le processus de libération est un processus clé de la qualité puisque la certification et la libération doivent se faire conformément à l'annexe 16 des BPF.

Durant la certification, la personne qualifiée (ou habilitée s'il y a délégation) va revoir de nombreux points, dont certains sont critiques, afin de s'assurer de la qualité du lot à

certifier et libérer. Cette étape est le dernier jalon qualité avant que les médicaments ne se retrouvent sur le marché et ne soient dispensés aux patients.

2.5.4. Réclamations

Après la mise sur le marché et la dispensation aux patients, il est possible que ceux-ci constatent des défauts qualité et vont procéder à une réclamation client. Lors de la réalisation d'une réclamation client par un patient, le site fabricant va recevoir cette réclamation et va réaliser une investigation afin de donner des réponses aux patients. L'investigation interne permet de vérifier que le défaut est avéré, qu'il n'y a pas de falsification du produit, de déterminer la cause d'apparition du défaut qualité et de potentiellement mettre en place des CAPA pour que le défaut ne se réitère.

Dans le cas de défaut qualité grave pouvant avoir un impact sur la santé publique, un rappel de lot peut être réalisé afin de retirer les médicaments potentiellement défectueux du marché et de minimiser les risques pour le patient.

Les réclamations clients permettent d'effectuer des analyses afin de pouvoir éventuellement identifier des problèmes récurrents nécessitant une attention particulière. (34)

3. La gestion des risques

3.1 Notion de risque

Toutes les entreprises, dans le cadre de leurs activités, s'exposent à des risques. Un risque est défini comme un "danger éventuel plus ou moins prévisible" ou par le "fait de s'exposer à un danger". (35) Le danger, lui, se définit comme "ce qui constitue une menace, un risque pour quelqu'un, quelque chose". (36)

En effet, le risque est la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un danger et de la sévérité (ou gravité) de ce même danger. (37)

Le risque peut alors se traduire par la formule suivante : $\text{Risque} = \text{Fréquence} \times \text{Gravité}$. Ainsi, il y a différents niveaux de risque. Le risque sera d'autant plus élevé que la fréquence et/ou la gravité le sont. (38)

3.2. Le risque qualité en industrie pharmaceutique

Les risques sont présents à chaque étape du cycle de vie d'un médicament : lors de sa conception et de son développement, de sa production, de sa distribution et commercialisation et de son utilisation chez le patient. (38)

Les sous-parties ci-dessous vont détailler les risques lors de la production, étape concernée par les sites fabricants. Un risque qualité en production correspond au risque de fabriquer un médicament non conforme à ses spécifications. Pour maîtriser ces risques qualité, un SMQ et un système de management du risque sont essentiels.

3.2.1. Quality risk management (QRM) - ICH Q9

L'ICH Q9 - Quality Risk Management (QRM : Management du Risque Qualité en français) définit et propose des outils de QRM pouvant être applicables à toutes les étapes du cycle de vie du médicament. Le QRM repose sur deux principes :

- L'évaluation du risque doit être basée sur des données scientifiques et liée à la protection du patient ;
- Le niveau d'effort doit être proportionnel au niveau de risque. (37)

Le QRM peut être résumé grâce à la figure ci-dessous (*Figure 6 : Représentation du processus de Quality Risk Management selon ICH Q9*).

En parallèle et à chacune de ces étapes, il y a la communication du risque. Cette communication est essentielle pour permettre le partage d'information sur les risques, qu'il soit interne à l'entreprise ou externe tel qu'à destination des fournisseurs ou des autorités compétentes. (37,38)

3.2.2. Analyses de risque

Le principe d'analyse de risque s'inscrit dans les BPF dès le chapitre 1 (SMQ) qui rend obligatoire de développer un système efficace s'appuyant sur la gestion des risques mais aussi également à travers l'ICH Q9 et Q10.

Les analyses de risque peuvent être réalisées à toutes les étapes de vie du médicament. Une analyse de risque a pour objectif d'identifier les dangers et risques associés, d'évaluer le risque et de le contrôler. En fonction du contexte et du besoin, il existe différentes méthodes d'analyse de risque.

La principale méthode utilisée par les industriels est la méthode AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité). L'AMDEC a pour objectif d'évaluer les modes de défaillances potentiels des procédés et de leurs effets probables sur les résultats ou la performance du produit, et permet une hiérarchisation par le calcul d'un indice de criticité.

Le calcul de l'indice de criticité se fait grâce à trois critères dont les seuils ont été préalablement définis. Ces 3 critères sont généralement : la gravité (G), la fréquence (F) et la détectabilité (D). Le produit de G, F et D permet d'obtenir la valeur de l'indice de criticité.

Cette méthode permet également d'établir des mesures préventives supplémentaires et de suivre l'efficacité des activités de maîtrise du risque.

Une autre méthode, l'analyse des modes de défaillances et de leurs effets (AMDE) repose sur le même principe que l'AMDEC sans évaluer la criticité ne permettant donc pas de réaliser de hiérarchisation. L'AMDE a pour but de comprendre les défaillances, c'est une analyse qualitative, alors que l'AMDEC est une analyse quantitative.

L'analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP : Hazard Analysis and Critical Control Points) est un outil préventif, proactif visant à garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité d'un produit. Elle a pour but d'évaluer, de prévenir et de maîtriser les risques et les conséquences de dangers de contamination dus à la conception, au développement, à la production et à l'utilisation des produits. Ces dangers de contaminations peuvent être d'origine physique, chimique et biologique, et l'analyse HACCP permet de déterminer les

points de contrôle (ou points de surveillance) critiques au cours de la fabrication et du cycle de vie.

Outre ces méthodes, d'autres existent mais sont moins utilisées telles que l'analyse par l'arbre des défaillances (FTA : Fault Tree Analysis), l'analyse des risques et d'opérabilité (HAZOP : Hazard Operability Analysis), l'analyse préliminaire des risques (PHA : Preliminary Hazard Analysis) ou le classement et la filtration des risques (Risk ranking and filtering). (37,39)

3.3. Outils de management de la qualité en industrie pharmaceutique

De nombreux outils permettent de maîtriser et de suivre la qualité en industrie pharmaceutique. Ci-dessous, les principaux outils utilisés couramment.

3.3.1. Analyses de risque

Les analyses de risque, décrites précédemment, sont un outil indispensable au management de la qualité, notamment du risque qualité.

En résumé, il existe différentes méthodes permettant de les réaliser (AMDE, AMDEC, HACCP, ...), et d'identifier un risque qualité, de l'évaluer, de le maîtriser dans le but de pouvoir l'accepter.

3.3.2. Documentation

La documentation est essentielle pour assurer que la réalisation des opérations est conforme aux exigences des BPF. La documentation peut se présenter sous différentes formes, comme les supports papiers ou électroniques.

Il existe différents types de documents qui peuvent être représentés sous la forme d'une pyramide documentaire (*Figure 7 : Pyramide documentaire en industrie pharmaceutique*).

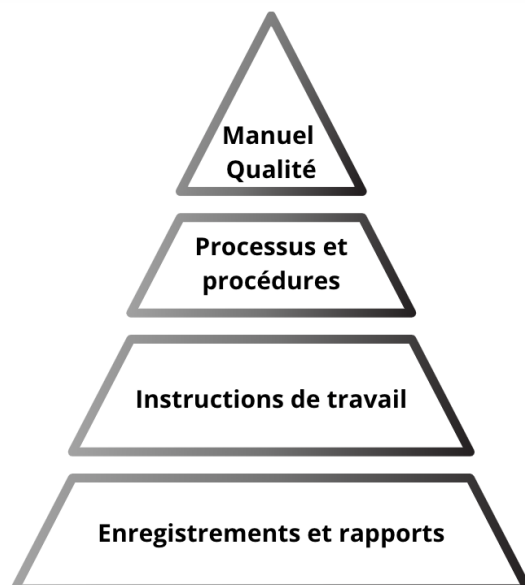


Figure 7 : Pyramide documentaire en industrie pharmaceutique

Au sommet de la pyramide se trouve le manuel qualité permettant d'avoir une vision globale du SMQ mis en place sur un site industriel. Ce manuel décrit les principes généraux du fonctionnement et de l'organisation de la qualité. Il cartographie et définit les différents processus du SMQ.

Ensuite, après le manuel qualité, il y a les processus et procédures. Les processus regroupent l'ensemble des étapes permettant de réaliser une activité, et les procédures (Procédures Opératoires Standardisées) donnent les indications nécessaires à la réalisation de certaines opérations. Les processus et procédures définissent la façon de réaliser une activité et font références aux instructions de travail.

En dessous, les instructions de travail (ou modes opératoires) sont définies par les BPF comme des instructions pour exécuter et enregistrer certaines opérations particulières. Elles définissent de manière détaillée comment une opération doit se réaliser, permettant de maîtriser les activités et les processus en minimisant la variabilité de réalisation de l'opération.

A la base de la pyramide, il y a les enregistrements et rapports qui permettent de tracer et de documenter la réalisation des opérations pharmaceutiques. (19,40)

3.3.3. Maîtrise des changements

En industrie pharmaceutique, un changement peut être défini comme toute modification intentionnelle du process de fabrication ou de contrôle, ainsi que tout autre process en lien avec la fabrication des médicaments de manière générale, pouvant influencer la qualité, la sécurité, l'efficacité, la conformité réglementaire d'un médicament ou

de son process de fabrication et de contrôle. Un changement peut être réalisé pour chaque étape de fabrication et dans différents domaines. En effet, ils peuvent concerner les matières premières, les équipements ou la documentation par exemple.

La maîtrise des changements se fait grâce au processus de Change Control (CC). Cette maîtrise des changements est une exigence réglementaire qui a pour but de prouver la maîtrise des procédés et de la qualité grâce à l'évaluation des changements avant leur approbation et leur mise en place.

Lors de la réalisation d'un changement, une évaluation d'impact sur la qualité, les risques HSE (Hygiène, Sécurité, Environnement), le procédé ou encore sur les exigences et enregistrements réglementaires est réalisée avant que le CC ne soit approuvé et le changement réalisé. (19,41)

3.3.4. Processus de déviation

Une déviation qualité peut être définie comme un écart imprévu à un standard interne (instructions, protocoles, spécifications) ou aux BPF. C'est un événement ponctuel et limité dans le temps, c'est-à-dire dont le périmètre est établi et pouvant avoir un impact direct ou indirect sur le médicament. Cependant, tous les écarts ou événements survenus lors de la production ne sont pas toujours sujets à l'ouverture d'une déviation, si besoin, l'avis de l'assurance qualité (AQ) peut être nécessaire.

Lorsqu'une déviation survient, elle doit être déclarée rapidement et va suivre un processus constitué de différentes étapes.

Lors de l'ouverture d'une déviation, celle-ci doit être rigoureusement décrite afin d'avoir toutes les informations essentielles. Cette description peut se faire grâce à la méthode QQOQCCP (Quoi ? Qui ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ?) qui permet de détailler avec précision l'événement.

Ensuite, la déviation sera primo-évaluée par l'AQ, permettant de savoir à quel niveau l'investigation doit être menée.

L'investigation a pour objectif d'identifier une ou plusieurs cause(s) racine(s). Une fois l'investigation réalisée, des CAPA peuvent être identifiées. La déviation sera de nouveau évaluée avant sa clôture (42)

Ainsi, une déviation va permettre, après l'identification d'un événement qualité, de maîtriser l'impact qualité sur les produits et de mettre en place des actions (CAPA) afin d'éviter que l'événement ne se réitère.

3.3.5. Dossier de lot

Un dossier de lot est un document permettant l'enregistrement et la traçabilité de l'ensemble des étapes réalisées pour la fabrication d'un lot. Un dossier de lot est constitué de deux dossiers : le dossier de fabrication et le dossier de conditionnement, auxquels est joint l'ensemble des résultats obtenus lors des tests réalisés par le service CQ.

Les BPF définissent les attendus pour chacun des dossiers. Pour le dossier de fabrication, celui-ci doit notamment comporter :

- Le nom du produit et numéro de lot ;
- Les dates et les heures de début de chaque étape intermédiaire et de la fin de production ;
- Les initiales des opérateurs des opérations critiques et des vérificateurs ;
- Les quantités de chaque matière première pesée ;
- Les opérations de fabrication ou tout événement d'importance, et les principaux équipements utilisés ;
- Le relevé des contrôles effectués en cours de fabrication et les résultats obtenus ;
- Le rendement à chaque étape intermédiaire clé de la fabrication ;
- Les commentaires qui sont des notes détaillées pour tout problème survenu lors de la fabrication ;
- L'approbation par la personne responsable des opérations de fabrication.

En ce qui concerne le dossier de conditionnement, celui-ci doit inclure les informations suivantes :

- Le nom du produit et le numéro de lot ;
- Les dates et les heures des opérations de conditionnement ;
- Les initiales des opérateurs des opérations critiques et celles des vérificateurs ;
- Des échantillons des articles de conditionnement imprimés, y compris les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ;
- Les commentaires de tout problème survenu lors du conditionnement ;
- Les quantités et le numéro de référence des articles de conditionnements imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés en stock ;
- Les quantités de produit obtenu avec le bilan comparatif ;
- L'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement. (40)

Partie 2 - Les NQA et la norme ISO 2859-1

1. Concept des NQA

Un NQA (Niveau de Qualité Acceptable), également connu sous le nom de AQL (Acceptance Quality Limit), correspond à un niveau de qualité acceptable dans un lot de production. Ce niveau détermine un seuil définissant le nombre maximum de défauts qualité tolérés dans un échantillon lors de contrôle réalisé par échantillonnage.

Il existe différents NQA applicables en fonction de l'importance et de la gravité du défaut. En général, les défauts sont répartis selon trois niveaux de criticité : mineur, majeur et critique. Les entreprises sont libres de choisir le NQA associé à chaque catégorie de défaut, en fonction du process et des risques qu'elle accepte.

Les intervalles de NQA communément choisis pour les différentes criticités de défauts sont les suivants :

- Défaut critique : NQA de 0,01 à 0,1 ;
- Défaut majeur : NQA de 0,1 à 2,5 ;
- Défaut mineur : NQA de 2,5 à 6,5.

De plus, pour chacun des NQA définis, il existe différents critères d'acceptation et de rejet qui sont dépendants de la taille de l'échantillon contrôlé. En effet, en fonction de la taille du lot produit, il faut déterminer la taille de l'échantillon nécessaire à prélever afin de réaliser les contrôles et que la quantité soit représentative du lot. Cette méthode par échantillonnage est indispensable. Il ne serait pas possible de contrôler la totalité des unités produites car cela nécessiterait une main d'œuvre importante et représenterait des coûts élevés pour l'entreprise. De plus, en fonction du médicament fabriqué, il est possible que ces contrôles soient destructifs.

Lorsque les NQA sont définis, que la taille d'échantillon à contrôler est déterminée, il est possible de connaître les critères d'acceptation et de rejet d'un lot (c'est ce qu'on appelle plan d'échantillonnage), comme présenté dans la figure ci-dessous (*Figure 8 : Représentation schématique du concept de NQA*).

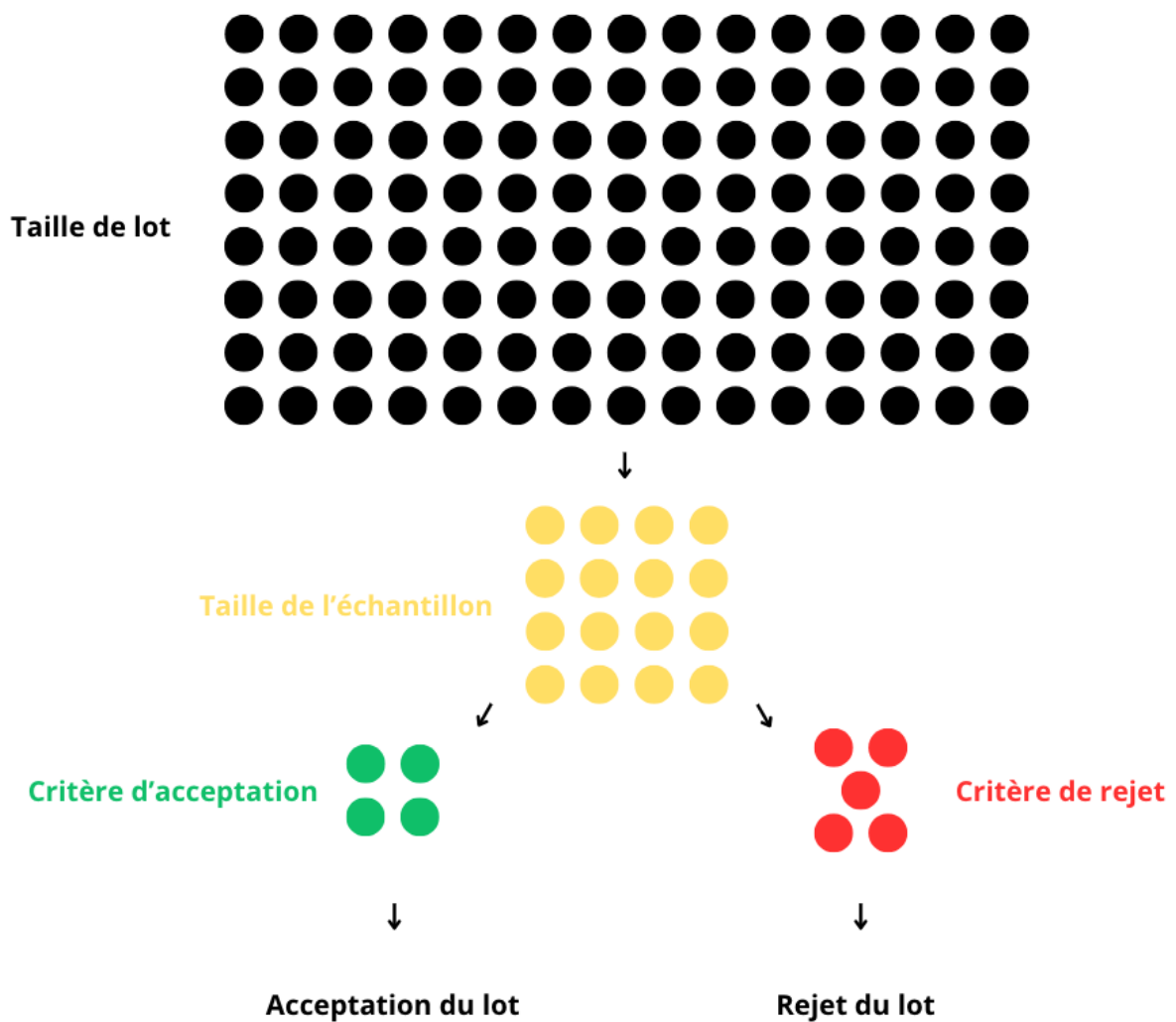


Figure 8 : Représentation schématique du concept de NQA

En effet, à partir d'un lot, un échantillon (représenté en jaune dans la figure) est prélevé et contrôlé afin de détecter les potentiels défauts. Sur cet échantillon contrôlé, si le nombre de défauts détectés est inférieur ou égal au critère d'acceptation (en vert), le lot est accepté. Cependant, si le nombre de défauts observés est supérieur ou égal au critère d'acceptation, alors ce nombre correspond au critère de rejet (en rouge), le lot est rejeté et des actions seront nécessaires afin de le rendre acceptable. Parmi ces actions, on peut citer le retraitement. (4,43)

Les principes d'échantillonnage par NQA pour les contrôles de la qualité des médicaments produits sont décrits dans la norme ISO 2859-1.

2. La norme ISO 2859-1

2.1. Prémices des procédures d'échantillonnage

L'utilisation des premières méthodes d'échantillonnage pour le contrôle de la qualité remonte dans les années 1940. En effet, pendant la seconde guerre mondiale, l'armée américaine a développé des procédures et des tables d'échantillonnage basées sur des formules mathématiques et les théories d'échantillonnage pour l'inspection développées par Walter A. Shewhart, Harry Romig et Harold F. Dodge, statisticiens et mathématiciens américain.

Ces procédures d'échantillonnage ont été développées pour contrôler la qualité des armes et des munitions des usines d'armement américaines.

À la fin de la guerre, la marine américaine a également travaillé sur un ensemble de tables. En même temps, un groupe de recherche en statistiques de l'Université Columbia a mené des recherches menant à de nombreux résultats sur les plans d'échantillonnage par attributs.

L'ensemble des travaux effectués ont été regroupés en 1950 pour former une norme appelée Military Standard 105A (MIL-STD-105A). Depuis sa création, la norme a été modifiée à plusieurs reprises et publiée sous les numéros 105B, 105C et 105D. La MIL-STD-105D a été publiée par le gouvernement américain en 1963. Elle a été adoptée en 1971 par l'American National Standards Institute (ANSI) sous la référence ANSI Z1.4 et en 1974 par l'Organisation internationale de normalisation sous la référence ISO 2859.

La dernière version de cette norme était la MIL-STD-105E qui a été annulée en 1995 par un avis d'annulation qui recommande désormais d'utiliser la norme MIL-STD-1916 intitulée *"Department of defence test method standard: DoD preferred methods for acceptance of product"* ou la norme ANSI Z1.4 *"Sampling Procedures and Tables for Inspection by Attributes"*. (44,45)

Les tableaux d'échantillonnages de la norme MIL-STD-100E, comme présenté dans le tableau ci-dessous (*Tableau 1 : Plans d'échantillonnage simple pour un niveau d'inspection normal MIL-STD-105E*), permettaient de déterminer la taille de l'échantillon à prélever et à contrôler ainsi que les critères d'acceptation et de rejet du contrôle.

Ces tableaux présentaient de nombreuses similitudes aux tables d'échantillonnage de la norme ISO 2859-1.

TABLE II-A – Single sampling plans for normal inspection (Master table)																												See 4.9.3. and 4.9.4)	
Sample size Code Letters	Sample size	Acceptable Quality Levels (Normal Inspection)																											
		0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000		
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 65	↑	
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 65	↑	
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 65	↑	
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 65	↑	
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 65	↑	
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 65	↑	
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 65	↑	
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 65	↑	
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 65	↑	
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 65	↑	
L	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 65	↑	
M	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 65	↑	
N	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 65	↑	
P	800	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 65	↑	
Q	1250	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 65	↑	
R	2000	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 65	↑	

= Use first sampling plan below arrow. If sample size equals or exceeds lot or batch size, do 100 percent inspections

↑ = Use first sampling plan above arrow.

Ac = Acceptance number

Re = Rejection number

↓ = Use first sampling plan below arrow. If sample size equals or exceeds lot or batch size, do 100 percent inspections

↑ = Use first sampling plan above arrow.

Ac = Acceptance number

Re = Rejection number

SINGLE
NORMAL

Tableau 1 : Plans d'échantillonnage simple pour un niveau d'inspection normal

MIL-STD-105E (46)

2.2. Présentation et objectifs de la norme

La norme ISO 2859-1 s'intitule "Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs". Elle se compose de différentes parties :

- Partie 0 : Introduction au système d'échantillonnage par attributs de l'ISO 2859 ;
- Partie 1 : Procédures d'échantillonnage pour les contrôles lot par lot, indexés d'après le NQA ;
- Partie 2 : Plans d'échantillonnage pour les contrôles de lots isolés, indexés par d'après la qualité limite (QL) ;
- Partie 3 : Procédures d'échantillonnage successif partiel. (4)

Le contrôle par attributs des unités est décrit comme étant le "contrôle par lequel un individu est simplement classé conforme ou non conforme, ceci par rapport à une exigence spécifiée ou à un ensemble d'exigences spécifiées". Un individu conforme est ainsi une unité exempte de défaut alors qu'un individu non conforme présente au moins un défaut tel que décrit dans les procédures et les spécifications du produit.

Les procédures d'échantillonnage présentées dans la norme ISO 2859-1 ne se limitent pas seulement aux produits finis mais sont applicables à de nombreux domaines tels que :

- Les composants ou matières premières ;
- Les opérations ;
- Les matériels en cours de fabrication ;
- Les fournitures en stock ;
- Les opérations d'entretien ;
- Les informations ou enregistrements ;
- Les procédures administratives.

Telles que définies dans la norme, "les procédures sont principalement destinées au contrôle de séries continues de lots (...). Ces règles ont pour but :

- a) d'assurer la protection du client en cas de détection d'une détérioration de la qualité (par le passage à un contrôle renforcé ou l'interruption du contrôle);
- b) de constituer une incitation à réduire les coûts de contrôle (à la discrétion de l'autorité responsable) si la qualité se maintient continuellement bonne (par passage à un contrôle réduit)." (4)

Cette norme permet également de fournir des méthodes standardisées d'échantillonnage des lots pour le contrôle par attributs, d'uniformiser les pratiques et d'assurer un équilibre entre la qualité et les coûts. En effet, la norme permet de minimiser les coûts de contrôle tout en garantissant un niveau acceptable de qualité.

Elle permet de prendre une décision sur le lot en l'acceptant ou en le rejetant selon les plans d'échantillonnages appliqués, de suivre la qualité de la production de chaque lot qui pourra permettre d'effectuer des analyses de tendances et de s'assurer que la qualité est toujours constante et qu'il n'y a pas de dérives.

2.3. Principes de la norme ISO 2859-1 (4)

Comme expliqué ci-dessus, la norme ISO 2859-1 décrit les règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs.

Les règles d'échantillonnages sont l'ensemble des paramètres permettant de déterminer le plan d'échantillonnage à effectuer. Un échantillon est défini dans la norme comme un "ensemble d'un ou de plusieurs individus prélevés dans un lot et destinés à fournir des informations sur ce lot". En effet, les unités constituant l'échantillon seront contrôlées par attributs afin de détecter les défauts potentiels.

Dans le but de comprendre les règles d'échantillonnage décrites dans la norme ISO 2859-1, il est essentiel de définir les différentes notions clés.

2.3.1. Niveau de qualité acceptable

Le NQA est le niveau de qualité souhaitable dans un lot, basé sur le contrôle d'un échantillon.

Le NQA permet, avec d'autres éléments décrits ultérieurement, de déterminer le plan d'échantillonnage à choisir. En général, un NQA est défini pour chaque catégorie de défauts (ou non-conformité), mais il est possible d'attribuer un NQA pour chaque non-conformité ou des sous-catégories de défaut. Il est également possible de combiner les deux en fixant un NQA pour une catégorie de défaut en plus des NQA spécifiques à un défaut ou une catégorie de défauts.

De ce fait, pour chaque catégorie de défauts, le plan d'échantillonnage à appliquer est différent. Le NQA doit ainsi être fixé et décrit dans les procédures et spécifications pour chacun des produits d'une entreprise pharmaceutique.

La norme ISO 2859-1 décrit des plans d'échantillonnage pour les NQA allant de 0,010 à 1000. Plus un NQA est faible, plus il est restrictif, et inversement. Un NQA n'a pas d'unité car ce n'est pas directement un pourcentage de non conformité. En effet, un NQA reflète un pourcentage de non-conformité au sein d'un lot en fonction de la probabilité d'acceptation du lot. Cet aspect est donné par les courbes d'efficacité des plans d'échantillonnage, décrit au point 2.3.5. "*Efficacité des plans d'échantillonnage*" de cette partie.

2.3.2. Plan d'échantillonnage - définition

Un plan d'échantillonnage correspond à la stratégie d'échantillonnage à appliquer lors du contrôle par attributs, c'est-à-dire la taille d'échantillon à prélever et à contrôler ainsi que les critères d'acceptation et de rejet du lot, pour un NQA donné.

Le plan d'échantillonnage varie en fonction de nombreux paramètres permettant de déterminer les critères d'acceptation et de rejet du lot grâce au logigramme ci-dessous (*Figure 9 : Logigramme de détermination d'un plan d'échantillonnage*). Les quatre points d'entrée de ce logigramme (effectif du lot, niveau de contrôle, niveau de qualité acceptable et type de contrôle) sont à définir dans l'ordre souhaité.

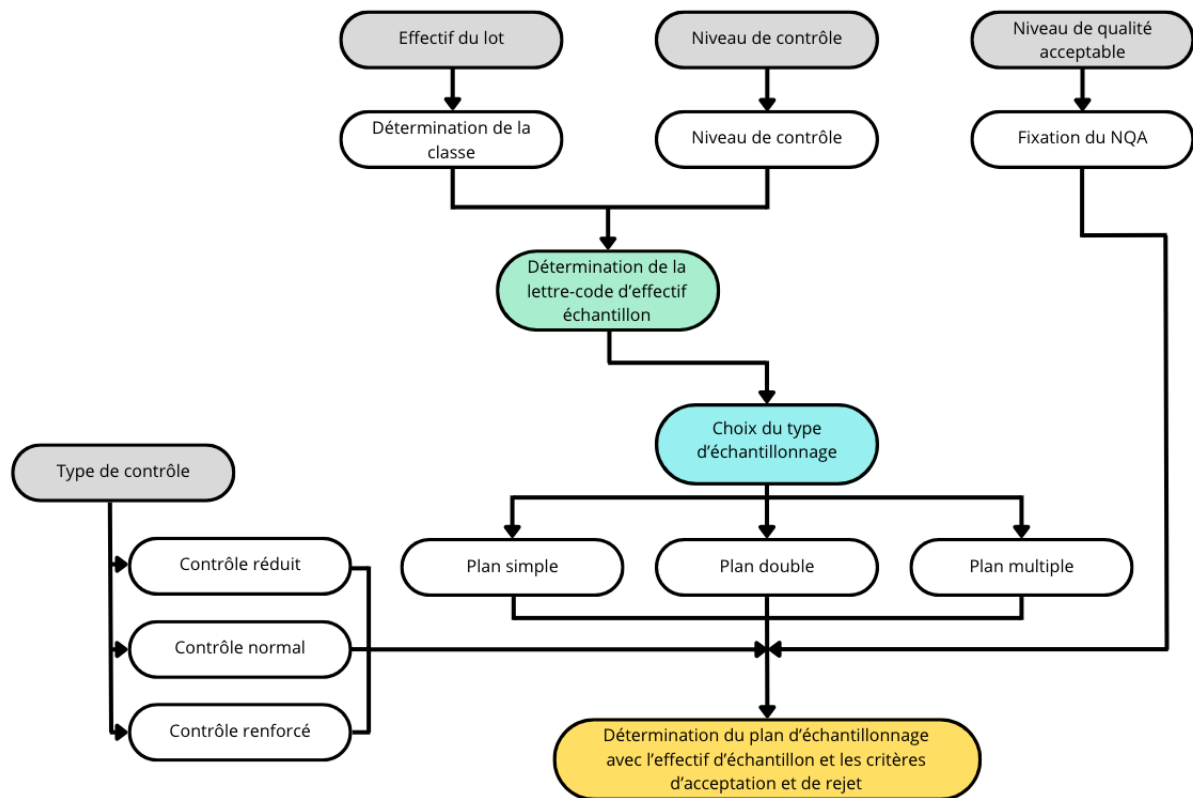


Figure 9 : Logigramme de détermination d'un plan d'échantillonnage

2.3.3. Types de contrôle

Il existe trois types de contrôle différents :

- Contrôle normal : plan d'échantillonnage avec critère d'acceptation définis ;
- Contrôle renforcé : plan d'échantillonnage avec un critère d'acceptation plus sévère que celui du contrôle normal ;
- Contrôle réduit : plan d'échantillonnage avec une taille d'échantillon plus faible et un critère d'acceptation identique à celui du contrôle normal.

La norme indique qu'un contrôle normal doit être utilisé au lancement d'un contrôle. Cependant, lors de contrôle sur des lots successifs, il y a des règles autorisant de passer d'un niveau de contrôle à un autre. Ces règles doivent être appliquées de façon indépendante pour chaque classe de non-conformités, c'est-à-dire qu'il est possible, sur un même lot, d'avoir des niveaux de contrôle différents en fonction de la catégorie de défaut. La logigramme ci-dessous illustre les différents critères permettant de passer d'un contrôle à un autre (Figure 10 : Logigramme de passage d'un contrôle à un autre - ISO 2859-1).

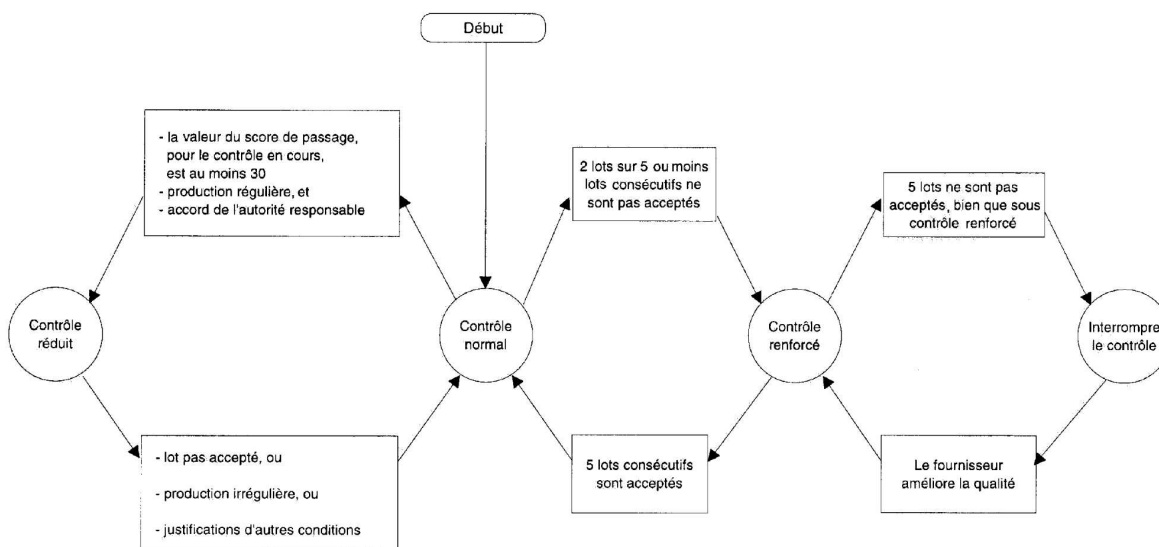


Figure 10 : Logigramme de passage d'un contrôle à un autre - ISO 2859-1

Pour passer d'un contrôle normal à un contrôle renforcé, il faut qu'a minima deux lots sur cinq lots contrôlés consécutivement ne soient pas acceptés selon les critères d'acceptation et de rejet définis. Pour revenir à un contrôle normal à partir d'un contrôle renforcé, il est nécessaire d'avoir 5 lots consécutifs acceptés.

Il est également possible de passer d'un contrôle normal à un contrôle réduit selon plusieurs conditions.

La première condition est que la valeur du score de passage pour le contrôle en cours doit au moins être à 30. Le score de passage est un indicateur qui se calcule lors du démarrage d'un contrôle normal. Celui-ci est de 0 au début du contrôle et est calculé au fur et à mesure de la réalisation des contrôles.

Pour un plan d'échantillonnage simple, le score de passage se calcule de la manière suivante : il faut ajouter 3 au score de passage lorsque que le critère d'acceptation est supérieur ou égal à 2 et si le lot avait été accepté avec un NQA supérieur. Si le critère d'acceptation est inférieur à 2 (0 ou 1) et que le lot est accepté, il faut ajouter 2 au score de passage. Lorsqu'aucune de ces deux conditions n'est remplie, le score de passage doit être remis à 0.

La deuxième condition est que la production est régulière. La dernière condition est que l'autorité responsable estime souhaitable de passer au contrôle réduit.

Lors d'un contrôle réduit, si un lot n'est pas accepté, ou si la production devient irrégulière, ou se ralentit, ou selon d'autres conditions justifiées, le contrôle normal doit être rétabli.

Il n'est pas possible de passer d'un contrôle réduit à un contrôle renforcé et inversement. Si, lors d'un contrôle renforcé, 5 lots consécutifs ne sont pas acceptés, le contrôle doit être suspendu. En effet, cela montre que la qualité de production se dégrade et que des actions doivent être mises en place afin d'améliorer cette qualité. Lorsque les actions sont identifiées et réalisées, il faut mesurer l'efficacité de celles-ci afin de s'assurer que la qualité soit redevenue acceptable et que les actions réalisées étaient les bonnes. Par la suite, le contrôle peut reprendre (en contrôle renforcé).

2.3.4. Effectif du lot

Un autre aspect d'un plan d'échantillonnage est le prélèvement des échantillons. Ce prélèvement doit être effectué selon un échantillonnage simple aléatoire, c'est-à-dire qu'un seul échantillon dont le nombre d'individus est déterminé sera prélevé aléatoirement. Il est possible de réaliser un échantillonnage double, qui nécessite de prélever deux échantillons, ou un échantillonnage multiple.

En plus des différents types de plan d'échantillonnage, il existe différentes façons de les exécuter. En effet, il est possible de réaliser un échantillonnage sur la totalité d'un lot, ou alors de diviser le lot en sous-lots. Dans ce dernier cas, il y aura des sous-échantillons proportionnels à l'effectif de chaque sous-lot.

Le prélèvement peut être effectué directement pendant la production du lot ou après, lorsque celle-ci est terminée.

L'effectif d'échantillon à prélever est déterminé par la lettre-code d'effectif d'échantillon allant de A à R. Cette lettre-code est définie à partir de la taille de lot (effectif de lot), du niveau de contrôle à réaliser et grâce aux tableaux ci-dessous (*Tableau 2 : Lettre-code d'effectif d'échantillon pour les contrôles généraux - ISO 2859-1* et *Tableau 3 : Lettre-code d'effectif d'échantillon pour les contrôles spéciaux - ISO 2859-1*).

La lettre permettra de déterminer l'effectif d'échantillon à prélever et à contrôler. Plus la lettre est avancée dans l'ordre alphabétique, plus l'effectif d'échantillon sera élevé.

La norme ISO 2859-1 présente différents niveaux de contrôle. Un niveau de contrôle est la proportion de contrôle et n'a pas de lien avec le type de contrôle (réduit, normal ou renforcé). Les niveaux I, II et III sont utilisés pour les usages généraux. Plus le niveau est élevé, plus la taille d'échantillon prélevé et contrôlé est grande. Le niveau II correspond au standard de base à employer.

Effectif du lot		Niveaux de contrôle généraux		
		I	II	III
2 à	8	A	A	B
9 à	15	A	B	C
16 à	25	B	C	D
26 à	50	C	D	E
51 à	90	C	E	F
91 à	150	D	F	G
151 à	280	E	G	H
281 à	500	F	H	J
501 à	1 200	G	J	K
1 201 à	3 200	H	K	L
3 201 à	10 000	J	L	M
10 001 à	35 000	K	M	N
35 001 à	150 000	L	N	P
150 001 à	500 000	M	P	Q
500 001 et au-dessus		N	Q	R

Tableau 2 : Lettre-code d'effectif d'échantillon pour les contrôles généraux - ISO 2859-1

Il y a également les niveaux S-1, S-2, S-3 et S-4 qui sont des niveaux de contrôles spéciaux, utilisés lorsqu'il est nécessaire d'avoir un effectif d'échantillon plus petit, notamment lors des contrôles destructifs, et qu'un niveau de risque plus élevé peut être accepté.

En effet, en comparaison avec les niveaux de contrôle généraux, les échantillons contrôlés sont de plus petite taille et donc les risques statistiques d'accepter un lot non conforme ou de rejeter un lot conforme sont plus élevés.

Effectif du lot	Niveaux de contrôle spéciaux			
	S-1	S-2	S-3	S-4
2 à 8	A	A	A	A
9 à 15	A	A	A	A
16 à 25	A	A	B	B
26 à 50	A	B	B	C
51 à 90	B	B	C	C
91 à 150	B	B	C	D
151 à 280	B	C	D	E
281 à 500	B	C	D	E
501 à 1 200	C	C	E	F
1 201 à 3 200	C	D	E	G
3 201 à 10 000	C	D	F	G
10 001 à 35 000	C	D	F	H
35 001 à 150 000	D	E	G	J
150 001 à 500 000	D	E	G	J
500 001 et au-dessus	D	E	H	K

Tableau 3 : Lettre-code d'effectif d'échantillon pour les contrôles spéciaux - ISO 2859-1

2.3.5. Plan d'échantillonnage - détermination

Lorsque le type de contrôle, que le NQA est défini et que la lettre-code d'effectif d'échantillon est déterminée, il est possible d'obtenir le plan d'échantillonnage.

La norme ISO 2859-1 présente différents tableaux, qui, grâce aux différents paramètres définis ci-dessus, permettent d'obtenir les plans d'échantillonnages. Un plan d'échantillonnage correspond à l'effectif d'échantillons à contrôler ainsi que les critères d'acceptation et de rejet du lot permettant de déterminer l'acceptabilité d'un lot. En effet, pour qu'un lot soit accepté, il doit remplir les conditions suivantes :

- Le nombre d'individus contrôlés doit être égal à l'effectif de l'échantillon donné par le plan, et ;
- Le nombre d'individus non conformes est inférieur ou égal au critère d'acceptation.

Dans le cas où le nombre d'individus non conformes est supérieur ou égal au critère de rejet, le lot est considéré comme non acceptable.

Il existe un tableau par type de contrôle (réduit, normal, renforcé), et type de plan d'échantillonnage (simple, double, multiple).

Le tableau ci-dessous (*Tableau 4 : Plans d'échantillonnages pour un échantillonnage simple en contrôle normal - ISO 2859-1*) permet de déterminer les plans d'échantillonnages pour les échantillonnages simple en contrôle normal.

Lettre-code d'effectif d'échantillon	Effectif de l'échantillon	Niveau de qualité acceptable (NQA), pourcentage d'individus non conformes et non-conformités par 100 individus (contrôle normal)																											
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1 000		
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
B	3												↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
C	5												↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
D	8												↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
E	13												↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
F	20												↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
G	32												↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
H	50												↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
J	80												↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
K	125												↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
L	200												↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
M	315												↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
N	500												↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
P	800	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
Q	1 250	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
R	2 000	↑	↑	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	

↓ = Utiliser le premier plan d'échantillonnage figurant sous la flèche. Si l'effectif de l'échantillon est égal ou supérieur à l'effectif du lot, effectuer un contrôle à 100 %.

↑ = Utiliser le premier plan d'échantillonnage figurant au-dessus de la flèche.

Ac = Critère d'acceptation

Re = Critère de rejet

Tableau 4 : Plans d'échantillonnages pour un échantillonnage simple en contrôle normal - ISO 2859-1

Voici un exemple de détermination du plan d'échantillonnage d'un lot de 15 000 unités dont on souhaite réaliser un contrôle par attributs avec un NQA de 1,0 ; un plan d'échantillonnage simple aléatoire et à un niveau de contrôle général de II.

D'après le tableau 2 (*Tableau 2 : Lettre-code d'effectif d'échantillon pour les contrôles généraux - ISO 2859-1*), la lettre-code d'effectif d'échantillon est M car la taille du lot est comprise entre 10 001 et 35 000.

Avec le tableau 4 (*Tableau 4 : Plans d'échantillonnages pour un échantillonnage simple en contrôle normal - ISO 2859-1*), il est possible de déterminer le plan d'échantillonnage. En effet, pour une lettre code d'effectif d'échantillon de M et un NQA de 1,0 ; l'effectif de l'échantillon à contrôler est de 315 unités avec un critère d'acceptation à 7 unités et un

critère de rejet à 8 unités. Ainsi, à un NQA de 1,0, le lot sera accepté si 7 unités ou moins présentent un ou plusieurs défauts et il sera rejeté si 8 unités ou plus sont défectueuses.

Cependant, dans certains cas, pour des raisons statistiques, il est possible qu'il n'y ait pas de plan d'échantillonnage directement décrit dans les tableaux pour une combinaison de NQA et de lettre-code d'effectif d'échantillon. Dans ces cas, il faut suivre le même tableau utilisé et se reporter à un autre plan d'échantillonnage.

Par exemple, si nous souhaitons déterminer un plan d'échantillonnage d'un lot de 15 000 unités (lettre-code d'effectif d'échantillon M), avec un NQA de 0,010, un plan d'échantillonnage simple aléatoire et à un niveau de contrôle général de niveau II, il n'y a pas de plan d'échantillonnage directement donné par le tableau. En effet, il est indiqué qu'il faut utiliser le premier plan d'échantillonnage présent sous la flèche. De ce fait, le plan d'échantillonnage à utiliser dans ce cas-ci est de prendre un échantillon de 1 250 unités avec un critère d'acceptation à 0 et un critère de rejet à 1.

2.3.6. Efficacité des plans d'échantillonnage

L'efficacité des plans d'échantillonnage correspond à la capacité à distinguer un lot conforme, qu'il faut accepter, à un lot non conforme, qu'il faut rejeter. Celle-ci est donnée par les courbes d'efficacité présentes dans la norme ISO 2859-1.

Les courbes d'efficacité permettent de connaître la probabilité d'accepter un lot (en pourcentage), en fonction du NQA et du pourcentage réel de produits non-conformes dans le lot.

Ces courbes permettent de comprendre qu'un NQA ne correspond pas à un pourcentage de défaut mais qu'il s'agit d'un compromis statistique entre la probabilité d'accepter un lot et le taux de défaut réel dans un lot. En effet, plus le taux de défaut réel dans un lot est faible, plus la probabilité d'acceptation du lot sera élevée.

Il est également possible d'utiliser ces courbes d'efficacité des plans d'échantillonnages dans les cas où un lot a été contrôlé entièrement, et dont le taux de défaut (pour une catégorie de défaut) est connu, afin de savoir si le lot respecte le NQA défini pour la catégorie de défaut.

Il existe des courbes d'efficacité pour chacune des lettres-codes d'effectif d'échantillon et sont applicables en cas d'échantillonnage simple avec un critère d'acceptation entier.

Voici l'exemple des courbes d'efficacité des plans d'échantillonnage simple pour la lettre-code d'effectif d'échantillon M (*Figure 11 : Courbes d'efficacité des plans d'échantillonnage simple pour la lettre-code d'effectif d'échantillon M - ISO 2859-1*).

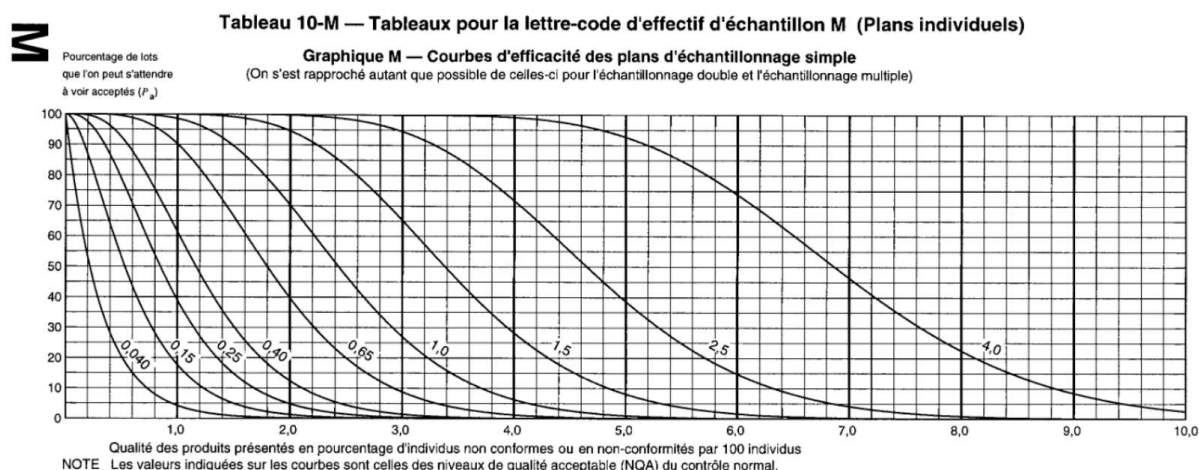


Figure 11 : Courbes d'efficacité des plans d'échantillonnage simple pour la lettre-code d'effectif d'échantillon M - ISO 2859-1

Par exemple, pour un NQA de 1,0 avec un pourcentage de non-conformité de 1% dans le lot, il y a une probabilité proche de 100% que le lot soit accepté (environ 98% par lecture graphique). Pour déterminer ces données, il faut prendre la courbe correspondant à un NQA de 1,0, puis avec le pourcentage de défaut sur l'axe des abscisses, qui est ici de 1,0, il est possible de déterminer la probabilité d'accepter un lot en traçant un trait vertical remontant sur la courbe d'efficacité du NQA. L'ordonnée du point de croisement entre le courbe et le trait correspond à la probabilité d'accepter un lot.

Alors que si le pourcentage de non-conformité passe à 4%, en utilisant la même méthode il y a une probabilité d'environ 7% d'accepter le lot, comme on peut le voir dans la figure ci-dessous (*Figure 12 : Exemple de lecture d'une courbe d'efficacité pour un NQA de 1,0*).



Tableau 10-M — Tableaux pour la lettre-code d'effectif d'échantillon M (Plans individuels)

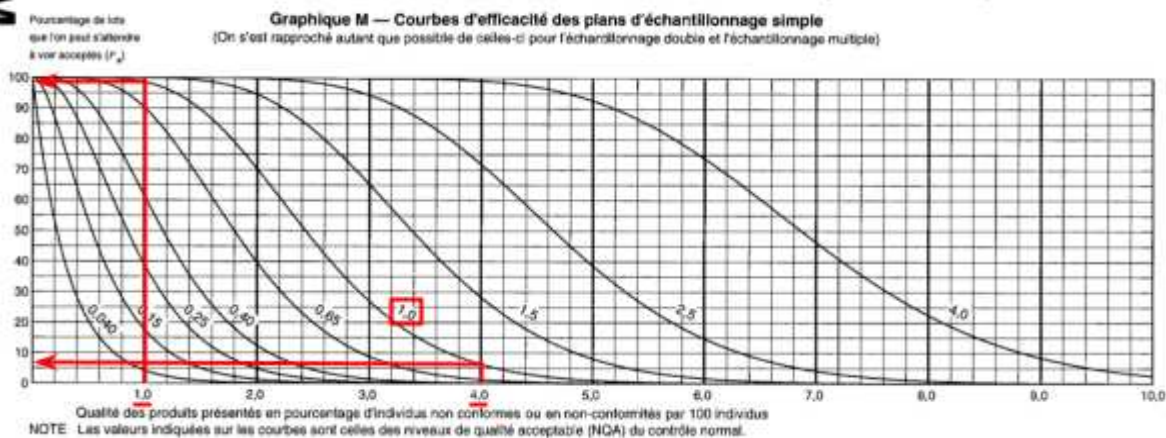


Figure 12 : Exemple de lecture d'une courbe d'efficacité pour un NQA de 1,0

De la même façon, pour un NQA de 4,0 et 5% d'individus non conformes, la probabilité d'accepter le lot est de 93% environ alors qu'avec 9% de non-conformité, la probabilité diminue à 9% environ (*Annexe 1 : Exemple de lecture d'une courbe d'efficacité pour un NQA de 4,0*).

De ce fait, plus le NQA est faible, plus il est sensible à la variation du pourcentage de non-conformité, et inversement, plus le NQA est élevé, moins il l'est.

Pour éviter les approximations liées à la lecture graphique, un tableau des valeurs calculées des courbes d'efficacité des plans d'échantillonnage est joint aux courbes d'efficacité. Ces tableaux permettent de déterminer le pourcentage de défaut réel maximal pour des probabilités d'acceptation définies (1,0 % ; 5,0 % ; 10,0 % ; 25,0 % ; 50,0 % ; 75,0 % ; 90,0 % ; 95,0 % ; 99,0 %) et chacun des NQA des plans d'échantillonnage réalisables, pour une lettre-code d'effectif d'échantillon.

Voici un exemple de tableau des valeurs calculées des courbes d'efficacité des plans d'échantillonnage simple (*Tableau 5 : Valeurs calculées des courbes d'efficacité des plans d'échantillonnage simple pour la lettre-code d'effectif d'échantillon M en pourcentage d'individus non conformes et en non-conformités par 100 individus - ISO 2859-1*).

Tableau 10-M-1 — Valeurs calculées des courbes d'efficacité des plans d'échantillonnage simple

P_a	Niveau de qualité acceptable, contrôle normal (en pourcentage d'individus non conformes et en non-conformités par 100 individus)																							
	0,040	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	0,040	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0						
	p (en pourcentage d'individus non conformes)										p (en non-conformités par 100 individus)													
99,0	0,00319	0,047	0,139	0,262	0,570	0,929	1,12	1,53	1,95	2,40	3,33	4,05	0,00319	0,047	0,138	0,261	0,567	0,923	1,11	1,51	1,94	2,37	3,28	3,95
95,0	0,0163	0,113	0,260	0,435	0,833	1,27	1,50	1,97	2,45	2,96	3,99	4,78	0,0163	0,113	0,260	0,434	0,830	1,26	1,49	1,96	2,44	2,94	3,95	4,73
90,0	0,0334	0,169	0,350	0,555	1,00	1,48	1,73	2,24	2,76	3,29	4,37	5,20	0,0334	0,169	0,350	0,554	1,00	1,48	1,72	2,23	2,74	3,27	4,34	5,16
75,0	0,0913	0,305	0,549	0,805	1,34	1,89	2,17	2,74	3,32	3,90	5,07	5,95	0,0913	0,305	0,548	0,805	1,34	1,89	2,17	2,74	3,31	3,89	5,05	5,93
50,0	0,220	0,532	0,848	1,16	1,80	2,43	2,75	3,38	4,02	4,65	5,92	6,87	0,220	0,533	0,849	1,17	1,80	2,43	2,75	3,39	4,02	4,66	5,93	6,88
25,0	0,439	0,853	1,24	1,62	2,35	3,06	3,41	4,11	4,81	5,49	6,86	7,87	0,440	0,855	1,24	1,62	2,36	3,07	3,43	4,13	4,83	5,52	6,90	7,92
10,0	0,728	1,23	1,68	2,11	2,92	3,71	4,09	4,85	5,59	6,33	7,77	8,84	0,731	1,23	1,69	2,12	2,94	3,74	4,13	4,89	5,64	6,39	7,86	8,95
5,0	0,947	1,50	1,99	2,44	3,31	4,13	4,54	5,33	6,10	6,86	8,36	9,46	0,951	1,51	2,00	2,46	3,34	4,17	4,58	5,38	6,17	6,95	8,47	9,60
1,0	1,45	2,09	2,64	3,15	4,11	5,01	5,44	6,29	7,12	7,93	9,51	10,7	1,46	2,11	2,67	3,19	4,16	5,08	5,52	6,40	7,24	8,08	9,71	10,9
	0,065	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0			0,065	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0						
Niveau de qualité acceptable, contrôle renforcé (en pourcentage d'individus non conformes et en non-conformités par 100 individus)																								

NOTE On a utilisé la distribution binomiale pour les valeurs d'entrée correspondantes au contrôle des individus non conformes et la distribution de Poisson pour le contrôle du nombre de non-conformités.

Tableau 5 : Valeurs calculées des courbes d'efficacité des plans d'échantillonnage simple pour la lettre-code d'effectif d'échantillon M en pourcentage d'individus non conformes et en non-conformités par 100 individus - ISO 2859-1

Pour lire ce tableau, il faut d'abord choisir le NQA et le niveau de contrôle. Les NQA avec un niveau de contrôle normal sont présents au niveau de la première ligne. Si le niveau de contrôle est renforcé, alors il faut prendre comme référence la dernière ligne. Ensuite, il faut se mettre dans la bonne partie du tableau. Si on est en pourcentage d'individus non conforme, autrement dit, le nombre d'unités non-conformes pour 100 unités, alors il faut utiliser la partie de gauche. Si on se place en non-conformité par 100 individus, c'est-à-dire le nombre de défauts détectés sur 100 unités, alors il faut utiliser la partie de droite. Enfin, la colonne de gauche donne des probabilités d'acceptation du lot, notée P_a dans le tableau. Ainsi, à un NQA choisi, il est possible d'avoir précisément la probabilité d'acceptation du lot en fonction du pourcentage d'individus non conformes dans le lot.

Par exemple, pour un NQA de 1,0 en contrôle normal et en pourcentage d'individus non conformes, s'il y a 0,929% d'individus non conformes dans le lot, la probabilité que le lot soit accepté est de 99,0%, c'est-à-dire qu'il y a 99,0% de chance que le critère de rejet du plan d'échantillonnage ne soit pas atteint.

Alors que si le pourcentage de défauts est de 4,13%, la probabilité d'accepter le lot passe à 5,0% (*Tableau 6 : Exemple de lecture des valeurs calculées des courbes d'efficacité pour un AQL de 1,0 en contrôle normal*).

Tableau 10-M-1 — Valeurs calculées des courbes d'efficacité des plans d'échantillonnage simple

P_s	Niveau de qualité acceptable, contrôle normal (en pourcentage d'individus non conformes et en non-conformités par 100 individus)																							
	0,040	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	0,040	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0						
	p (en pourcentage d'individus non conformes)										p (en non-conformités par 100 individus)													
99,0	0,0049	0,047	0,139	0,260	0,576	0,929	1,12	1,53	1,95	2,40	3,33	4,06	0,00319	0,047	0,138	0,261	0,567	0,923	1,11	1,51	1,94	2,37	3,28	3,99
95,0	0,0163	0,113	0,260	0,435	0,833	1,27	1,50	1,97	2,45	2,96	3,99	4,75	0,0163	0,113	0,260	0,434	0,830	1,26	1,49	1,96	2,44	2,94	3,95	4,73
90,0	0,0334	0,189	0,350	0,555	1,00	1,48	1,73	2,24	2,76	3,29	4,37	5,20	0,0334	0,189	0,350	0,554	1,00	1,48	1,72	2,23	2,74	3,27	4,34	5,16
75,0	0,0913	0,305	0,549	0,805	1,34	1,89	2,17	2,74	3,32	3,90	5,07	5,95	0,0913	0,305	0,548	0,805	1,34	1,89	2,17	2,74	3,31	3,89	5,05	5,93
50,0	0,220	0,532	0,848	1,16	1,80	2,43	2,75	3,38	4,02	4,65	5,92	6,87	0,220	0,533	0,849	1,17	1,80	2,43	2,75	3,39	4,02	4,66	5,93	6,88
25,0	0,439	0,853	1,24	1,62	2,35	3,06	3,41	4,11	4,81	5,49	6,86	7,87	0,440	0,855	1,24	1,62	2,35	3,07	3,43	4,13	4,83	5,52	6,90	7,92
10,0	0,728	1,23	1,68	2,11	2,92	3,71	4,09	4,85	5,59	6,33	7,77	8,84	0,731	1,23	1,69	2,12	2,94	3,74	4,13	4,89	5,64	6,39	7,86	8,95
5,0	0,97	1,59	1,99	2,44	3,31	4,13	4,64	5,33	6,10	6,86	8,38	9,46	0,951	1,51	2,00	2,46	3,34	4,17	4,58	5,38	6,17	6,95	8,47	9,60
1,0	1,45	2,09	2,64	3,15	4,11	5,01	5,44	6,29	7,12	7,93	9,51	10,7	1,46	2,11	2,67	3,19	4,16	5,08	5,52	6,40	7,24	8,08	9,71	10,9
	0,065	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	0,065	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0								
	Niveau de qualité acceptable, contrôle renforcé (en pourcentage d'individus non conformes et en non-conformités par 100 individus)																							

NOTE On a utilisé la distribution binomiale pour les valeurs d'entrée correspondantes au contrôle des individus non conformes et la distribution de Poisson pour le contrôle du nombre de non-conformités.

Tableau 6 : Exemple de lecture des valeurs calculées des courbes d'efficacité pour un AQL de 1,0 en contrôle normal

Pour un NQA de 4,0 en contrôle normal et en pourcentage d'individus non conformes, s'il y a 4,05% d'individus non conformes dans le lot, la probabilité que le lot soit accepté est de 99,0%. Si le pourcentage de défauts est de 9,46 % alors la probabilité d'accepter le lot passe à 5,0% (Tableau 7 : Exemple de lecture des valeurs calculées des courbes d'efficacité pour un AQL de 4,0 en contrôle normal).

Tableau 10-M-1 — Valeurs calculées des courbes d'efficacité des plans d'échantillonnage simple

P_s	Niveau de qualité acceptable, contrôle normal (en pourcentage d'individus non conformes et en non-conformités par 100 individus)																							
	0,040	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	0,040	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0						
	p (en pourcentage d'individus non conformes)										p (en non-conformités par 100 individus)													
99,0	0,0019	0,0047	0,139	0,260	0,576	0,929	1,12	1,53	1,95	2,40	3,33	4,06	0,00319	0,047	0,138	0,261	0,567	0,923	1,11	1,51	1,94	2,37	3,28	3,99
95,0	0,0163	0,113	0,260	0,435	0,833	1,27	1,50	1,97	2,45	2,96	3,99	4,75	0,0163	0,113	0,260	0,434	0,830	1,26	1,49	1,96	2,44	2,94	3,95	4,73
90,0	0,0334	0,189	0,350	0,555	1,00	1,48	1,73	2,24	2,76	3,29	4,37	5,20	0,0334	0,189	0,350	0,554	1,00	1,48	1,72	2,23	2,74	3,27	4,34	5,16
75,0	0,0913	0,305	0,549	0,805	1,34	1,89	2,17	2,74	3,32	3,90	5,07	5,95	0,0913	0,305	0,548	0,805	1,34	1,89	2,17	2,74	3,31	3,89	5,05	5,93
50,0	0,220	0,532	0,848	1,16	1,80	2,43	2,75	3,38	4,02	4,65	5,92	6,87	0,220	0,533	0,849	1,17	1,80	2,43	2,75	3,39	4,02	4,66	5,93	6,88
25,0	0,439	0,853	1,24	1,62	2,35	3,06	3,41	4,11	4,81	5,49	6,86	7,87	0,440	0,855	1,24	1,62	2,35	3,07	3,43	4,13	4,83	5,52	6,90	7,92
10,0	0,728	1,23	1,68	2,11	2,92	3,71	4,09	4,85	5,59	6,33	7,77	8,84	0,731	1,23	1,69	2,12	2,94	3,74	4,13	4,89	5,64	6,39	7,86	8,95
5,0	0,97	1,59	1,99	2,44	3,31	4,13	4,64	5,33	6,10	6,86	8,38	9,46	0,951	1,51	2,00	2,46	3,34	4,17	4,58	5,38	6,17	6,95	8,47	9,60
1,0	1,45	2,09	2,64	3,15	4,11	5,01	5,44	6,29	7,12	7,93	9,51	10,7	1,46	2,11	2,67	3,19	4,16	5,08	5,52	6,40	7,24	8,08	9,71	10,9
	0,065	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	0,065	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0								
	Niveau de qualité acceptable, contrôle renforcé (en pourcentage d'individus non conformes et en non-conformités par 100 individus)																							

NOTE On a utilisé la distribution binomiale pour les valeurs d'entrée correspondantes au contrôle des individus non conformes et la distribution de Poisson pour le contrôle du nombre de non-conformités.

Tableau 7 : Exemple de lecture des valeurs calculées des courbes d'efficacité pour un AQL de 4,0 en contrôle normal

Les tableaux des valeurs calculées des courbes d'efficacité permettent d'avoir des valeurs plus précises, mais ils se limitent à présenter que quelques données, il faut donc utiliser la lecture graphique des courbes d'efficacité si l'on souhaite avoir une approximation pour une valeur spécifique.

Ces courbes et tableaux d'efficacité montrent que les NQA ne sont pas des pourcentages de défauts, et que même si un lot est accepté à un NQA de 1,0 par exemple, il est possible que le pourcentage de défaut au sein du lot soit supérieur à 1,0.

3. Autres règles d'échantillonnage

Outre la norme ISO 2859-1 qui concerne les règles d'échantillonnage de contrôles par attributs pour les contrôles lot par lot, il y a d'autres normes ISO disponibles :

- La norme ISO 2859-2 qui traite des plans d'échantillonnages pour les contrôles des lots isolés (production non continue, intermittente), des séquences isolées de lots, un lot unique ou une série courte de lots (47) ;
- La norme ISO 2859-3 intitulée "procédures d'échantillonnage successif partiel" permet de déterminer si un lot doit être contrôlé ou non. En plus d'avoir une sélection aléatoire d'individus soumis au contrôle par attributs tel que décrit dans la norme ISO 2859-1, il y a une notion de sélection aléatoire de lots à contrôler (48) ;
- La norme ISO 28591 décrivant les plans d'échantillonnage progressif pour la mise en place d'un contrôle progressif qui prend en compte le risque fournisseur et le risque client au fur et à mesure du contrôle et des résultats obtenus. (49)

Une attention particulière est à apporter sur le type de contrôle à effectuer. En effet, en plus des contrôles par attributs qui sont qualitatifs, il y a les contrôles par mesures qui sont, quant à eux, quantitatifs. Ces contrôles par mesure sont des contrôles pour lesquels une donnée numérique est obtenue comme une mesure, une concentration ou une masse.

Pour les contrôles par mesures, il y a deux normes ISO principales :

- La norme ISO 3951-1 qui définit les règles d'échantillonnage pour les contrôles par mesures des pourcentages non conformes (comme la norme ISO 2859-1 pour les contrôles par attributs) (50) ;
- ISO 39511 pour les plans d'échantillonnage progressif pour le contrôle par mesures, comme la norme ISO 28591 pour les contrôles par attributs. (51)

Ces différentes normes sont représentées dans la figure ci-dessous (*Figure 13 : Normes ISO pour les contrôles par attributs et par mesures*).

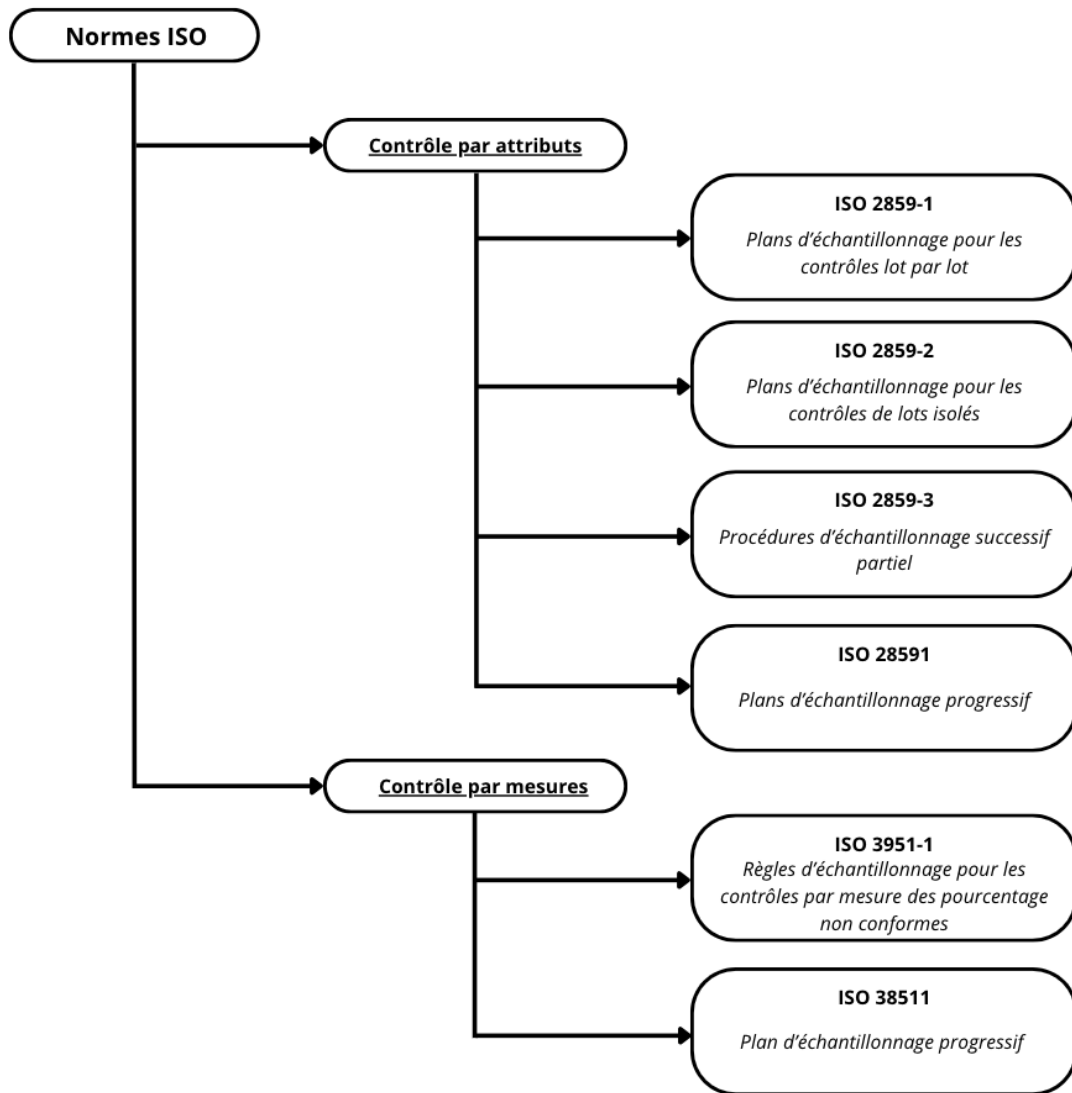


Figure 13 : Normes ISO pour les contrôles par attributs et par mesures (52)

Partie 3 - Stratégie de mise en place des NQA au conditionnement

Cette troisième partie va décrire la stratégie utilisée ainsi que les différentes étapes utilisées pour la mise en place des NQA au conditionnement secondaire sur un site de production pharmaceutique.

1. Détermination des objectifs

La mise en place des NQA au conditionnement secondaire possède de nombreux intérêts et objectifs.

La portée de ce projet est le conditionnement secondaire de toutes les lignes de conditionnement du site et pour tous les produits. Ainsi, il faut inclure tous les défauts du conditionnement secondaire pour tous les produits fabriqués sur le site. Les principaux éléments du conditionnement secondaire sur lesquels un défaut peut être généré sont les données variables, les données fixes, l'étui, la notice et l'étiquette d'inviolabilité.

Ce projet représentant une modification du processus de fabrication, cette dernière a été tracée via la réalisation d'un CC.

Ainsi, le CC permet de mettre en évidence les objectifs et les intérêts de cette mise en place en exposant l'état futur envisagé ainsi que les différentes phases et actions définies dans le cadre de la définition et du déploiement de la méthodologie.

1.1. Intérêts de la mise en place de la stratégie

Les NQA ne se limitent pas seulement au contrôle par échantillonnage des produits. La mise en place des NQA s'inscrit dans un processus d'amélioration de la qualité des produits fabriqués par le suivi et le monitoring des défauts qualité lors de la production. Cette stratégie permet également d'identifier les points d'amélioration du process de fabrication sur lesquels agir.

De plus, les NQA contribuent à l'amélioration de la satisfaction client. En effet, le suivi des défauts par NQA s'assure que les produits fabriqués et délivrés respectent un niveau de qualité défini. Les actions d'amélioration du process de fabrication potentiellement identifiées

et mises en place contribuent également à améliorer la satisfaction client qui est de plus en plus exigeante.

Outre l'amélioration de la satisfaction client, cette stratégie permet d'augmenter la robustesse des process de fabrication mais également de limiter les coûts en termes de tri et de retraitement.

1.2. Etat futur après la mise en place de la stratégie

La stratégie de mise en place des NQA au conditionnement secondaire permettra, comme mentionné précédemment, le suivi des défauts qualité mais également l'amélioration de la robustesse des process de fabrication contribuant à augmenter la satisfaction client.

Les NQA utilisés et choisis sont en phase avec les NQA de la procédure globale. Pour rappel, de manière générale, les intervalles de NQA choisis pour les différentes criticités de défauts sont les suivants :

- Défaut critique : NQA de 0,01 à 0,1 ;
- Défaut majeur : NQA de 0,1 à 2,5 ;
- Défaut mineur : NQA de 2,5 à 6,5.

Dans le but d'imager les propos et de donner un exemple, un NQA à 1,0 pour les défauts majeurs et un NQA à 4,0 pour les défauts mineurs seront utilisés pour définir la méthodologie développée dans le cadre de cette thèse. Il est également possible de faire l'exercice avec un NQA plus faible, c'est-à-dire plus restrictif, pour les défauts critiques mais cette situation ne sera pas détaillée. En effet, il a été choisi de ne pas s'autoriser de défauts critiques et donc par conséquent de ne pas les suivre par NQA. Cette décision est à prendre en fonction des risques acceptables pour une entreprise.

En plus du suivi par NQA, un mode de réaction suite à la découverte de défauts mineurs et majeurs sera standardisé au travers de logigrammes afin de gérer de manière proactive la génération des défauts. Cette standardisation permettra de mettre en place des actions, en cas de défauts observés et en temps réel lors de la production pour que les NQA soient conformes sur les lots.

1.3. Etapes et actions du change control

L'ensemble de ce projet est tracé et suivi grâce à un CC dont voici les jalons. Les jalons ont été définis en trois phases distinctes. Chacune des phases comprend une ou plusieurs actions et une phase ne peut être déployée si la précédente n'est pas terminée.

La première phase est une étape de préparation. Cette phase comprend de nombreuses actions, qui sont les suivantes :

- Réalisation de la description de la méthodologie de définition des plans d'échantillonnage et des NQA suivis suivant la sévérité des défauts ;
- Mise à jour de la classification de défauts du conditionnement secondaire ;
- Rédaction des modes de réaction aux défauts ;
- Rédaction d'un formulaire provisoire pour l'enregistrement et la traçabilité du contrôle ;
- Évaluation des risques HSE liée à l'implémentation de cette nouvelle activité.

La deuxième phase est la modification et la mise en application du CC. Cette étape comprend deux actions :

- Mise à jour des documents liés à ce changement : formulaire et instruction ;
- Formation des utilisateurs de cette nouvelle méthodologie. Parmi eux, il y a les opérateurs de production, les responsables d'équipe de production, le service AQ ainsi que le support production.

La troisième phase est la mise à jour des dossiers de lot. Cette dernière phase arrive après la mise en application de la nouvelle méthodologie, afin d'intégrer le contrôle par NQA déjà en place dans les dossiers de lot et de supprimer le formulaire provisoire.

2. Définition du périmètre

2.1. Les défauts au conditionnement secondaire

Voici un tableau non exhaustif (*Tableau 8 : Liste non exhaustive des défauts et de leur définition au conditionnement secondaire*) reprenant quelques exemples de défauts pouvant être rencontrés au conditionnement secondaire sur de nombreux sites de production pharmaceutique réalisant du conditionnement.

Nom du défaut	Définition du défaut
Impression des données variables erronée	Les données variables telles que le numéro de lot ou la date de péremption sont lisibles mais ne sont pas celles attendues
Impression des données variables illisible	Les données variables telles que le numéro de lot ou la date de péremption ne sont pas imprimées en totalité ou sont totalement non imprimées, les rendant illisibles
Les données fixes sont floues / peu lisibles	Les données fixes (substance active, dosage, ...) présentes sur l'étui sont floues et/ou peu lisibles.
Etui abîmé	L'étui est abîmé (coup, tâche, éraflure, ...) mais les données fixes et variables restent lisibles
Notice patient endommagée sans perte de données	La notice destinée au patient est endommagée (pliée, déchirée, coupée) mais n'engendre pas de perte de données
Étiquette d'inviolabilité non intègre ne faisant plus office d'inviolabilité	L'étiquette d'inviolabilité n'est pas intègre (arrachée, abîmée) mais elle assure toujours sa fonction d'inviolabilité

Tableau 8 : Liste non exhaustive des défauts et de leur définition au conditionnement secondaire

2.2. Choix du lieu de prélèvement

Le prélèvement des échantillons est effectué en cours de production, sur les PF avant la mise en carton. Cependant, il est possible de réaliser le contrôle des unités après mise en carton, rendant la méthodologie de réalisation du contrôle plus complexe. En effet, cela peut conduire à avoir de nombreux cartons incomplets si le contrôle est destructif, et il est ainsi préférable de réaliser le prélèvement des unités avant la mise en carton.

La taille d'échantillon à prélever et à contrôler est définie en fonction du plan d'échantillonnage appliqué. Les prélèvements sont répartis de façon homogène sur le lot à contrôler, et le nombre d'unités à chaque prélèvement est à définir en fonction du process.

3. Cotation et classification des défauts du conditionnement secondaire

Dans le cadre du projet de mise en place des NQA au conditionnement secondaire, il a été décidé de revoir la criticité des défauts du conditionnement secondaire.

La criticité des défauts a été déterminée grâce à la sévérité selon la matrice de cotation de la sévérité provenant de la procédure interne de QRM (Quality Risk Management). Voici un exemple de matrice de cotation de la sévérité pouvant être utilisée (*Tableau 9 : Matrice de cotation de la sévérité selon le QRM*).

Sévérité	Score	Définition
Très élevée	5	Tout événement ayant un impact direct sur la sécurité ou un impact critique sur l'efficacité du traitement
Elevée	4	Tout événement ayant un impact sur les attributs qualité du produit mais n'est pas une menace pour la sécurité du patient
Moyenne	3	Tout événement ayant un impact potentiel sur la qualité mais n'ayant pas d'impact sur la sécurité ou l'efficacité du produit
Faible	2	Tout événement n'ayant pas d'impact qualité
Très faible	1	Tout événement n'ayant pas d'impact qualité ni besoin d'être documenté

Tableau 9 : Matrice de cotation de la sévérité selon le QRM

Une analyse et détermination de la sévérité de chacun des défauts (1 à 5) a été réalisée par analyse pluridisciplinaire regroupant les experts produits, les experts process, la production et l'assurance qualité (*Tableau 10 : Analyse de la sévérité des défauts au conditionnement secondaire*).

Nom du défaut	Sévérité (score)	Justification de la sévérité
Impression des données variables erronée	5	Impact critique pour la sécurité du patient. Le patient risque d'utiliser un produit non destiné à l'emploi (produit périmé, produit non retourné en cas de rappel de lot, ...)
Impression des données variables illisible	5	Impact critique pour la sécurité du patient. Le patient risque d'utiliser un produit non destiné à l'emploi (produit périmé, produit non retourné en cas de rappel de lot, ...)
Les données fixes sont floues / peu lisibles	4	Impact sur la qualité du produit mais n'est pas critique pour la sécurité du patient
Etui abîmé	2	Pas d'impact pour le patient ni pour le produit mais impact esthétique notable
Notice patient endommagée sans perte de donnée	2	La notice est toujours lisible par le patient cependant il y a un impact esthétique notable
Étiquette d'inviolabilité non intégrée ne faisant plus office d'inviolabilité	5	Risque que le patient n'ait pas le bon produit donc pas le bon traitement et risque de contrefaçon. Impact critique pour la sécurité du patient

Tableau 10 : Analyse de la sévérité des défauts au conditionnement secondaire

Cependant les défauts sont classés selon 3 criticités différentes : critique, majeure ou mineure. Un défaut critique peut être considéré comme un défaut ayant un impact direct sur la qualité du produit, sa pureté, son dosage, son efficacité et étant critique pour la sécurité du patient.

Un défaut majeur est un défaut ayant peu de risque d'engendrer un impact à l'échelle du patient, toutefois il représente un impact esthétique significatif ou peut avoir un impact fonctionnel pouvant impacter indirectement la qualité du produit.

Un défaut mineur est, quant à lui, un défaut n'ayant pas d'impact sur la qualité ou sur la fonctionnalité du produit, mais a un impact esthétique pouvant être décelé par le patient.

Ainsi, il faut faire correspondre les 5 niveaux de sévérité en 3 niveaux de criticité de défaut. Notre stratégie a été de fusionner les sévérités moyenne et élevée pour les défauts de criticité majeure, et les sévérités très faible et faible pour les défauts de criticité mineure, ainsi que la sévérité très élevée pour les défauts critiques.

De ce fait, les défauts de sévérité très élevée ont une criticité critique, les défauts de sévérité élevée et moyenne sont des défauts de criticité majeure, les défauts de sévérité faible et très faible ont une criticité mineure. Les criticités de défaut en fonction de la sévérité sont résumées dans le tableau ci-dessous (*Tableau 11 : Correspondance entre sévérité et criticité de défaut*).

Sévérité	Criticité
Très élevée	Critique
Elevée	Majeure
Moyenne	Majeure
Faible	Mineure
Très faible	Mineure

Tableau 11 : Correspondance entre sévérité et criticité de défaut

Il est désormais possible d'attribuer la criticité des chacun des défauts en fonction de la sévérité déterminée lors de l'analyse précédente. Voici les criticités des défauts pouvant être rencontrés au conditionnement secondaire mentionnés précédemment (*Tableau 12 : Criticité des défauts au conditionnement secondaire*).

Nom du défaut	Criticité
Impression des données variables erronée	Critique
Impression des données variables illisible	Critique
Les données fixes sont floues / peu lisibles	Majeure
Etui abîmé	Mineure
Notice patient endommagée sans perte de données	Mineure
Étiquette d'inviolabilité non intègre ne faisant plus office d'inviolabilité	Critique

Tableau 12 : Criticité des défauts au conditionnement secondaire

4. Définition de la stratégie de contrôle

4.1. Définition des NQA à appliquer

Tels que définis précédemment, les niveaux de NQA associés à la criticité de défaut choisis dans le cadre de cette thèse sont les suivants :

- NQA de 1.0 pour les défauts majeurs
- NQA de 4.0 pour les défauts mineurs

Selon la norme ISO 2859-1, il existe différents niveaux de contrôle, celui à utiliser dans notre cas est le niveau de contrôle général II. En effet, nous ne sommes pas sur des niveaux spéciaux (S) et nous n'avons pas de justifications contraires à l'utilisation d'un autre niveau de contrôle général (I ou III).

Il a été choisi, dans un premier temps, de toujours réaliser les contrôles en contrôle normal et de ne jamais passer en contrôle réduit ou en contrôle renforcé. Il est possible que ce choix soit revu ultérieurement lorsqu'il y aura assez de recul et d'expérience sur cette nouvelle méthode mise en place.

4.2. Détermination du plan d'échantillonnage

Selon la norme ISO 2859-1, il est possible de réaliser le contrôle par échantillonnage de deux façons. Soit on considère le lot en son intégralité et on réalise un plan d'échantillonnage pour l'entièreté du lot, soit il est possible de diviser le lot en plusieurs sous-lots (ou tranches) et de réaliser un plan d'échantillonnage pour chacune des tranches.

Dans le cadre de cette thèse, la méthode d'échantillonnage par tranches va être détaillée. En effet, cette option permet de contrôler des plus petites quantités qu'un lot entier ce qui permet de diminuer les coûts en termes de main d'œuvre, de temps et d'articles lorsqu'un retraitement en cours de production est nécessaire.

La méthode d'échantillonnage d'un lot entier est similaire et repose sur les mêmes principes qui vont être décrits ci-dessous, la principale différence est qu'il n'y a qu'un seul plan d'échantillonnage réalisé sur la totalité du lot.

Dans l'exemple présenté, une tranche est composée 20 000 PF répartis sur 5 palettes soit 4 000 PF par palette. De ce fait, il faut déterminer le plan d'échantillonnage d'une tranche de 20 000 unités en commençant par déterminer la lettre-code d'effectif d'échantillon.

Grâce au tableau ci-dessous (*Tableau 13 : Détermination de la lettre-code d'effectif d'échantillon pour une tranche normale*), il est possible de déterminer la lettre-code d'effectif d'échantillon pour une tranche normale. En effet, une tranche normale est constituée de 20 000 unités, ce qui correspond à un effectif de lot compris entre 10 001 et 35 000 unités. De plus, le niveau de contrôle est un niveau de contrôle général de niveau II.

Selon ces deux critères, on obtient la lettre-code d'effectif d'échantillon M.

Effectif du lot		Niveaux de contrôle généraux		
		I	II	III
2 à 8		A	A	B
9 à 15		A	B	C
16 à 25		B	C	D
26 à 50		C	D	E
51 à 90		C	E	F
91 à 150		D	F	G
151 à 280		E	G	H
281 à 500		F	H	J
501 à 1 200		G	J	K
1 201 à 3 200		H	K	L
3 201 à 10 000		J		M
10 001 à 35 000		K	M	N
35 001 à 150 000		L	N	P
150 001 à 500 000		M	P	Q
500 001 et au-dessus		N	Q	R

Tableau 13 : Détermination de la lettre-code d'effectif d'échantillon pour une tranche normale

Lorsque la lettre-code d'effectif d'échantillon est déterminée, il faut choisir le type d'échantillonnage que l'on souhaite réaliser. Pour rappel, il existe 3 types de plan d'échantillonnage différents selon la norme ISO-2859-1 : le plan d'échantillonnage simple, le plan d'échantillonnage double et le plan d'échantillonnage triple.

Les contrôles n'étant réalisés qu'une seule fois et sur un seul échantillon en cours de production, il faut opter pour un plan d'échantillonnage simple. En effet, le plan d'échantillonnage double est à utiliser lorsque l'on souhaite présenter le lot au contrôle NQA deux fois, et le plan multiple lorsqu'on veut faire le contrôle plus de deux fois.

Comme mentionné précédemment, le type de contrôle est un contrôle normal et les NQA choisis sont de 1,0 pour les défauts majeurs et de 4,0 pour les défauts critiques.

Grâce à toutes ces informations, il est désormais possible de déterminer les plans d'échantillonnage pour chacun des NQA.

Le plan d'échantillonnage à effectuer se détermine grâce au tableau 4 (*Tableau 4 : Plans d'échantillonnages pour un échantillonnage simple en contrôle normal - ISO 2859-1*). En effet, sur la colonne de gauche de ce tableau, il y a les différentes lettres-code d'effectif d'échantillon possible. Dans notre cas, nous utilisons la lettre-code d'effectif d'échantillon M

et nous pouvons voir grâce au tableau que l'effectif d'échantillons à contrôler sur une tranche est de 315 unités.

Ensuite, la première ligne du tableau présente les différents NQA existants. Ici, nous allons commencer par déterminer le plan d'échantillonnage à un NQA de 1,0. Lorsque nous croisons ces deux entrées sur le tableau nous obtenons les critères d'acceptation et de rejet. Dans ce cas présent, tel qu'illustré dans le tableau ci-dessous (*Tableau 14 : Détermination du plan d'échantillonnage d'une tranche normale pour un NQA de 1,0*), le critère d'acceptation (Ac) est de 7, c'est à dire que sur les 315 unités de la tranche contrôlée, il doit y avoir au maximum 7 défauts majeurs. Le critère de rejet (Re) est de 8 ce qui signifie que si sur les 315 unités contrôlées, au moins 8 défauts majeurs sont détectés, alors la tranche est rejetée.

Lettre-code effectif d'échantillon	Effectif de l'échantillon	Niveau de qualité acceptable (NQA), pourcentage d'individus non conformes et non-conformités par 100 individus (contrôle normal)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
		0,010		0,015		0,025		0,040		0,065		0,10		0,15		0,25		0,40		0,65		1,0		1,5		2,5		4,0		6,5		10		15		25		40		65		100		150		250		400		650		1 000																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
A	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				

Tableau 14 : Détermination du plan d'échantillonnage d'une tranche normale pour un NQA de 1,0

La méthodologie pour obtenir le plan d'échantillonnage à suivre pour un NQA de 4,0 est identique.

Il faut se placer sur la lettre-code d'effectif d'échantillon M et le NQA de 4,0. Lorsque nous croisons ces deux entrées sur le tableau, on obtient les critères d'acceptation et de rejet. Pour ce plan d'échantillonnage, le Ac est de 21 et le Re est de 22. Ainsi, la tranche sera conforme si sur les 315 unités de l'échantillon contrôlé, il y a au maximum 21 défauts

mineurs, sinon la tranche sera rejetée (*Annexe 2 : Détermination du plan d'échantillonnage d'une tranche normale pour un AQL de 4,0*).

Les lots ne sont pas seulement constitués de multiples de 20 000 unités, il y aura donc une tranche dite atypique car de taille inférieure à 20 000 unités, sur laquelle il faut réaliser le contrôle par NQA. Ainsi, le plan d'échantillonnage à réaliser sur cette tranche varie en fonction de la taille de celle-ci (*Tableau 15 : Détermination des plans d'échantillonnage pour la tranche atypique*).

Effectif de la tranche (unités)	Lettre-code	NQA 1.0		NQA 4.0	
		Effectif échantillon	Ac / Re	Effectif échantillon	Ac / Re
2 à 8	A	13	0 / 1	3	0 / 1
9 à 15	B	13	0 / 1	3	0 / 1
16 à 25	C	13	0 / 1	3	0 / 1
26 à 50	D	13	0 / 1	13	1 / 2
51 à 90	E	13	0 / 1	13	1 / 2
91 à 150	F	13	0 / 1	20	2 / 3
151 à 280	G	50	1 / 2	32	3 / 4
280 à 500	H	50	1 / 2	50	5 / 6
500 à 1 200	J	80	2 / 3	80	7 / 8
1 201 à 3 200	K	125	3 / 4	125	10 / 11
3 201 à 10 000	L	200	5 / 6	200	14 / 15
10 001 à 20 000	M	315	7 / 8	315	21 / 22

Tableau 15 : Détermination des plans d'échantillonnage pour la tranche atypique

Dans le cas où une tranche est non conforme, c'est-à-dire non acceptée pour l'un ou les deux NQA, celle-ci doit être retraitée et recontrôlée selon la même méthodologie afin de revenir à des taux de défaut acceptables.

5. Intégration de la méthodologie de contrôle par NQA

5.1. Documentation et standardisation

La mise en place de cette nouvelle méthodologie a nécessité la création et la modification de nombreux documents afin que celle-ci soit standardisée :

- Création du document standard de définition de la méthode de contrôle et de suivi des défauts par NQA au conditionnement secondaire ;
- Création du formulaire temporaire d'enregistrement du contrôle ;
- Mise à jour de l'analyse de la sévérité des défauts ;
- Mise à jour de la liste des défauts ;
- Modification des dossiers de lot pour intégrer le formulaire temporaire dans le dossier.

La standardisation de réaction aux défauts a pour objectif d'harmoniser les pratiques et de mettre en place des actions de manière proactive en cours de production dès la détection des premiers défauts, afin de rester dans le NQA cible et d'éviter que le lot ne soit rejeté et retraité.

Le premier logigramme est celui de la réaction pour les défauts mineurs (*Figure 14 : Logigramme de réaction en cas de défaut mineur en cours de production*).

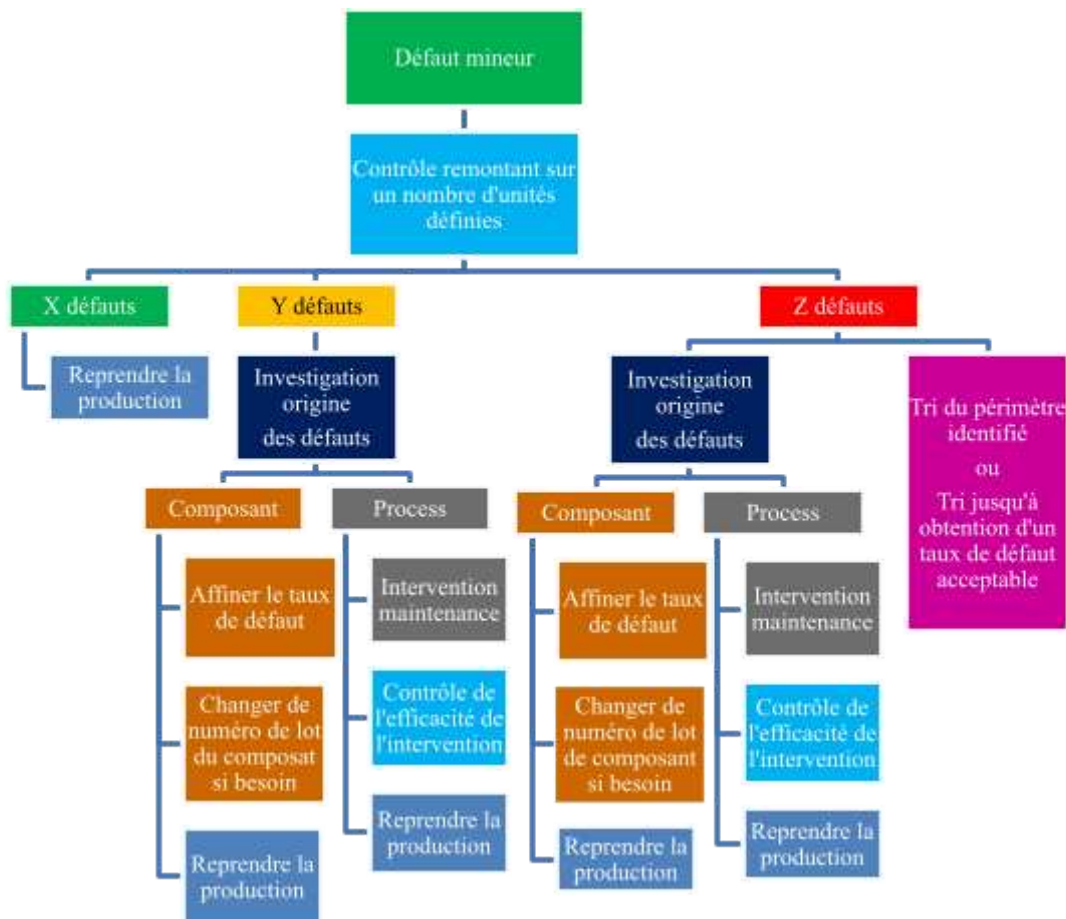


Figure 14 : Logigramme de réaction en cas de défaut mineur en cours de production

La stratégie de réaction en cas de défaut mineur est de réaliser un contrôle remontant, c'est-à-dire sur les dernières unités produites avant la détection du défaut, sur un nombre de produits suffisant pour obtenir un pourcentage de défaut.

Si sur ces produits supplémentaires contrôlés, X défaut(s) sont détecté(s) (dont le nombre X est à définir par l'entreprise en fonction du nombre de produits contrôlés et du niveau de risque que celle-ci s'autorise), alors la production peut être reprise sans action spécifique. En effet, dans ce cas, le taux de défaut est jugé relativement faible et ne remet pas en cause le NQA cible pour les défauts mineurs.

Cependant si Y défauts sont observés (avec Y supérieur à X), des actions sont nécessaires. Dans ce cas-ci, il faut investiguer afin de connaître l'origine du défaut.

Si c'est un défaut d'origine composant, il faut contrôler les articles à l'origine du défaut, dans le but d'obtenir un pourcentage de défaut composant, et il faut changer de numéro de lot d'article afin de reprendre la production.

Cependant, si le défaut est généré par le process de fabrication, alors il faut faire intervenir la maintenance afin de revenir dans un état standard de production et contrôler l'efficacité après l'intervention de la maintenance.

Il n'y a pas de tri à réaliser car le taux de défaut est considéré comme acceptable par rapport au NQA.

Enfin, si Z défauts sont détectés (avec Z supérieur à Y), les actions à réaliser sont plus ou moins similaires que celles décrites précédemment, mais en plus, un tri est à réaliser. En effet, le taux de défaut est fortement supérieur au NQA et risque de ne plus être acceptable lors du contrôle par échantillonnage, de ce fait le tri va permettre d'éliminer les produits défectueux afin de revenir à un taux acceptable.

Si un périmètre de l'évènement est identifié, alors il faut trier la totalité du périmètre. S'il n'y a pas de périmètre identifié, alors il faut réaliser un tri remontant jusqu'à l'obtention d'un taux de défaut acceptable sur un certain nombre d'unités consécutives (à définir par l'entreprise).

Il est à noter que les différentes unités défectueuses détectées lors des différents contrôles ou des tris réalisés dans le cadre des logigrammes ne sont pas comptabilisées dans les contrôles NQA. Ces différents contrôles et tri sont enregistrés dans le dossier via des commentaires ou des formulaires pour en assurer la traçabilité.

Les personnes à l'initiative de l'investigation pour déterminer l'origine des défauts et chercher un périmètre peuvent s'aider des questions suivantes :

- Y-a-t-il eu un événement ?
- Y-a-t-il eu une intervention ?
- Y-a-t-il eu un changement de pièce ?
- Y-a-t-il eu un changement de format ?
- Y-a-t-il eu un changement de composant (n° de lot d'article) ?
- Puis-je identifier un périmètre ?

Le deuxième logigramme de réaction est celui des défauts majeurs (*Figure 15 : Logigramme de réaction en cas de défaut majeur en cours de production*).

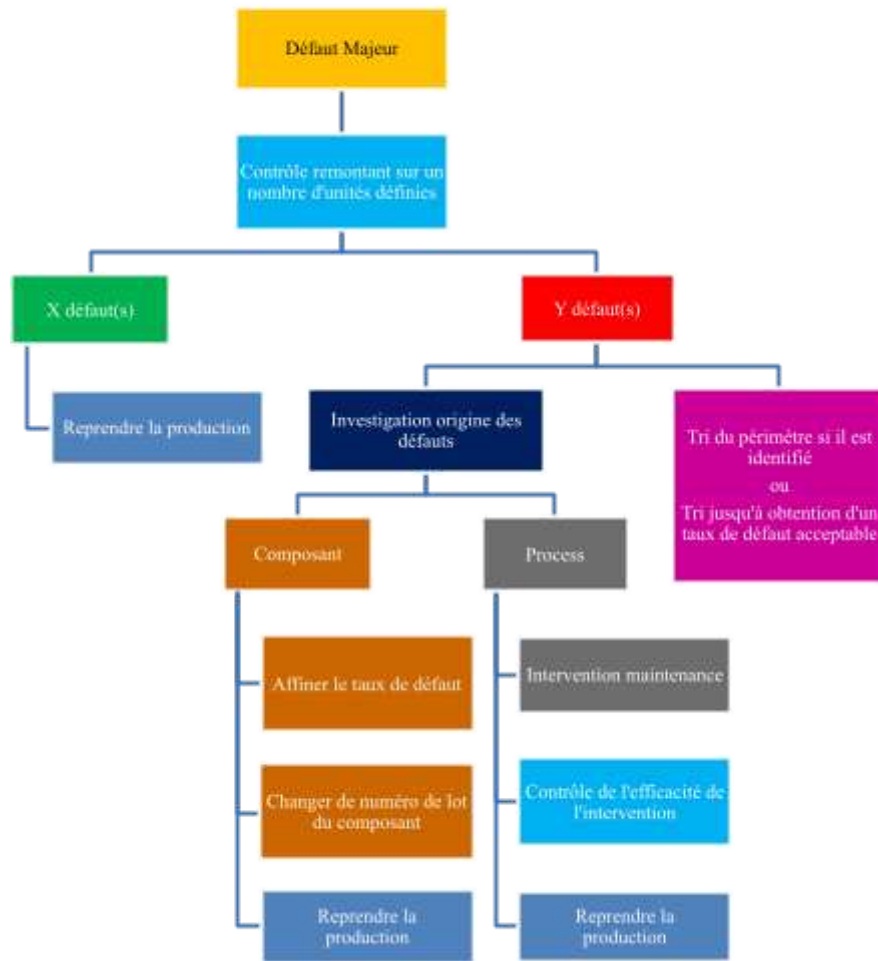


Figure 15 : Logigramme de réaction en cas de défaut majeur en cours de production

Ce logigramme présente la réaction à suivre lors de la détection de défauts majeurs. La stratégie de réaction en cas de défaut majeur est d'effectuer un contrôle remontant sur un nombre d'unités définies.

Si lors de ce contrôle, X défaut(s) sont observés, la production peut reprendre sans action d'investigation ni de tri.

Si Y défaut(s) sont détectés (avec Y supérieur à X), alors une investigation ainsi qu'un tri sont requis. L'investigation a pour but de déterminer l'origine du défaut (composant ou process) et le tri est à effectuer sur le périmètre ou jusqu'à obtention d'un taux acceptable.

Contrairement au logigramme de réaction en cas de défaut mineur, il n'y a pas de niveau intermédiaire avec investigation sans tri. En effet, le NQA étant plus faible et plus restrictif, s'il y avait ce niveau intermédiaire, le risque de ne pas être conforme au NQA serait trop élevé. Cependant, une évaluation des risques est à réaliser afin de définir la stratégie acceptable par l'entreprise et d'adapter le logigramme le cas échéant.

Enfin, le troisième et dernier logigramme est celui de la réaction en cas de défaut critique (Figure 16 : Logigramme de réaction en cas de défaut critique).

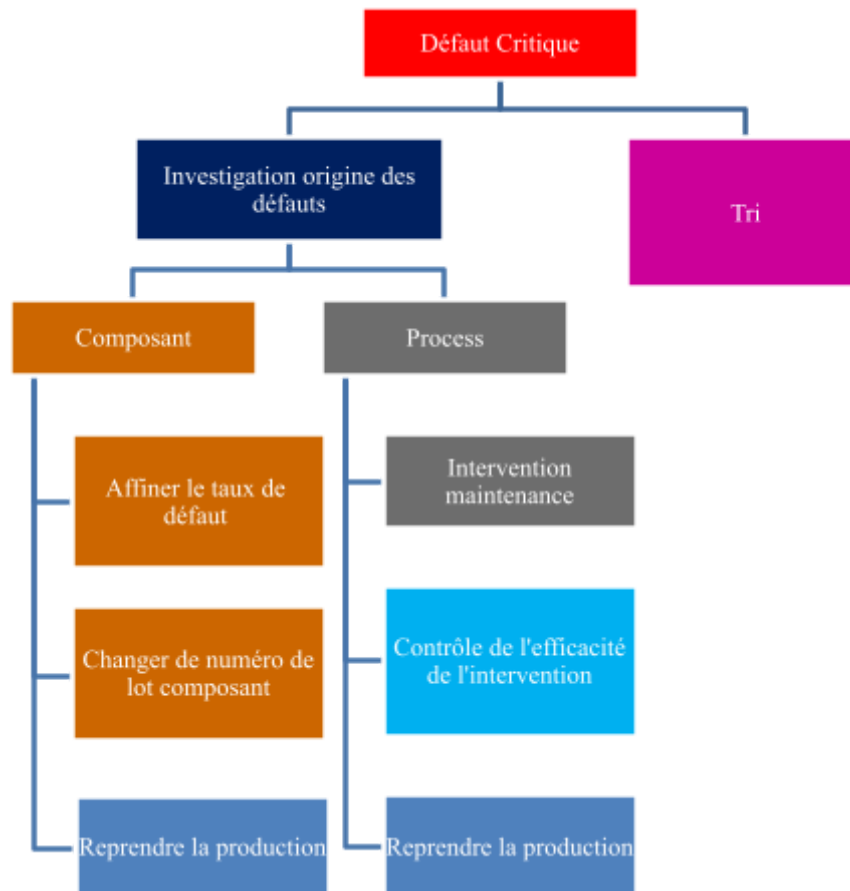


Figure 16 : Logigramme de réaction en cas de défaut critique

Dans ce cas, il n'y a pas de possibilité de reprise de la production sans actions. Il faut investiguer pour déterminer l'origine des défauts (composant ou process) et effectuer un tri. Les conditions de réalisation et d'arrêt du tri sont à définir selon les conclusions de l'investigation et les risques acceptables par l'entreprise.

Pour tracer le contrôle et le suivi des défauts, un formulaire temporaire a été créé. Par la suite, ce formulaire a pour but d'être intégré aux dossiers de lots.

Ce formulaire se compose de tableaux permettant la traçabilité des contrôles, avec un tableau pour chaque tranche. Voici un exemple d'un tableau pouvant être utilisé pour tracer le contrôle (Tableau 16 : Tableau de suivi du contrôle par NQA d'une tranche).

Tranche n° ...						
Item	N° Palette	N° Carton	Nombre unité vérifiée	Nombre défauts majeurs	Nombre défauts mineurs	VISA
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
8.						
9.						
10.						
11.						
12.	Total		A =	B =	C =	
13.	Conformité nombre unité vérifiée si A = 315			☐ Oui	☐ Non	
14.	Conformité défauts majeurs si B < 8			☐ Oui	☐ Non	
15.	Conformité défauts mineurs si C < 22			☐ Oui	☐ Non	
16.	Conformité des contrôles sur la tranche			☐ Oui	☐ Non	

Tableau 16 : Tableau de suivi du contrôle par NQA d'une tranche

Chaque ligne du tableau correspond à un prélèvement. Lors d'un prélèvement, il faut renseigner le tableau, c'est-à-dire donner le numéro de palette, le numéro de carton en cours de production, ainsi que le nombre d'unités vérifiées et le nombre de défauts mineurs et/ou majeurs observés.

Lorsque tous les prélèvements et contrôles sont effectués, il faut calculer le nombre total d'unités vérifiées pour s'assurer que la taille de l'échantillon contrôlé est bien celle attendue, et il faut aussi calculer le nombre total de défauts majeurs et mineurs observés sur la tranche. Lorsque ceux-ci sont calculés, il faut vérifier que le résultat du contrôle est conforme.

5.2. Formation du personnel et déploiement de la stratégie

Lors de la définition de la stratégie, avant sa mise en place, différentes réunions ont été effectuées avec les différentes parties prenantes afin de les informer et de recueillir leurs avis et conseils.

Par exemple, des réunions ont été faites avec les pharmaciens libérateurs lors de la revue de la criticité des défauts du conditionnement secondaire, mais également avec la production lors de la réalisation des logigrammes de réaction en cas de défaut. Ces réunions ont permis une première sensibilisation des différents acteurs au NQA.

De plus, un plan de formation du personnel a été défini et inclut les acteurs suivants :

- Les opérateurs de production ;
- Les responsables d'équipe de production ;
- Le service AQ : les assistants AQ (revue des dossiers), les chargés AQ et les pharmaciens libérateurs ;
- Le service support production.

Les formations sont adaptées en fonction des interlocuteurs puisque le niveau de détails et les attendus sont différents. Après la formation du personnel, la méthodologie peut être déployée.

6. Bilan, limites des connaissances et améliorations

La mise en place des NQA constitue un outil considérable dans la maîtrise de la qualité en production pharmaceutique. Toutefois, comme tout outil, cette méthode présente des limites dans son utilisation.

Les principes décrits par la norme ISO 2859-1 reposent sur des principes statistiques et sont relativement simples à appréhender. Néanmoins, leur application opérationnelle est fastidieuse. La classification des défauts, la sélection des NQA appropriés, la détermination des plans d'échantillonnages et l'intégration des contraintes liées aux NQA dans les logigrammes de décision nécessitent un investissement conséquent en temps, en ressources humaines et en formation du personnel. De plus, la rigueur de mise en œuvre doit être constante pour éviter toute variabilité dans l'application de la méthode.

Il est essentiel de garder en tête qu'un NQA ne correspond en aucun cas à un pourcentage fixe de défauts dans un lot ou une tranche de lot. En effet, il s'agit d'un compromis statistique lié aux courbes d'efficacité des plans d'échantillonnage, qui déterminent la probabilité

d'accepter un lot en fonction de la proportion réelle de non-conformités. Cette distinction est primordiale afin d'éviter les interprétations erronées, notamment de la part des acteurs opérationnels ou des interlocuteurs externes (clients, autorités de santé).

De plus, le nombre de défauts tolérés dans les logigrammes de réaction mérite d'être régulièrement réévalué en fonction des données collectées afin de s'adapter aux réalités terrain.

L'un des leviers d'amélioration est l'utilisation des différents niveaux de contrôle décrits par la norme : contrôle normal, contrôle réduit et contrôle renforcé. Le passage d'un contrôle à l'autre, selon les règles définies dans la norme, permet d'adapter la stratégie de surveillance à la variabilité de la qualité par un renforcement des contrôles en cas de dérives répétées et, à l'inverse, un allègement lorsque la qualité est maîtrisée de façon constante. Cette agilité permet d'allier exigence qualité et efficacité industrielle mais pourrait être à l'origine d'écart aux procédures si le personnel n'est pas assez mature vis-à-vis de la méthodologie.

Le futur de l'utilisation des NQA en industrie pharmaceutique réside dans leur intégration au sein d'un système global de gestion de la qualité avec des couplages avec des outils de suivi des procédés, l'exploitation et l'analyse des données pour les transformer en indicateurs de performance et de pilotage. Ainsi, le NQA doit être envisagé comme un outil complémentaire s'inscrivant dans une démarche d'amélioration continue.

Conclusion

La qualité occupe une place importante en industrie pharmaceutique, que ce soit pour répondre aux exigences réglementaires ou pour garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments. La mise en place d'outils de gestion et de suivi de la qualité sur un site de production, tels que les Niveaux de Qualité Acceptables (NQA) ou Acceptable Quality Limit (AQL), s'inscrit dans cet esprit d'amélioration continue et de maîtrise des procédés.

La norme ISO 2859-1 est une référence internationale permettant de définir des plans d'échantillonnage statistique pour déterminer l'acceptabilité des lots. L'application de cette norme au sein d'un site pharmaceutique, et plus particulièrement au conditionnement, contribue à mieux encadrer la gestion des défauts, à réagir de manière proactive, et à améliorer la robustesse et la qualité des procédés permettant une augmentation de la satisfaction client.

Cependant, la méthodologie peut être contraignante à mettre en œuvre et présente des limites liées aux principes mêmes de l'échantillonnage, qui comporte toujours une part de risque statistique.

En effet, le principal risque lié à l'utilisation des NQA réside dans la possibilité d'accepter à tort ou de rejeter à tort un lot présentant un certain pourcentage de défauts. Par exemple, un NQA fixé à 1,0 ne signifie pas que 1 % de défauts est présent dans le lot, mais qu'en moyenne, le plan d'échantillonnage appliqué conduira à accepter des lots contenant approximativement 1 % de non-conformités. En pratique, il est possible qu'un lot présentant plus de 1 % de défauts soit accepté ou au contraire qu'un lot présentant moins de 1% de défaut soit rejeté. Cependant, le risque est maîtrisé par le choix du NQA appliqué.

Ce compromis statistique souligne la nécessité d'utiliser les NQA dans une stratégie plus large de gestion du risque qualité. En effet, les NQA sont un outil à utiliser en complément de la stratégie de maîtrise de la qualité sur un site de production pharmaceutique.

Bibliographie

1. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, ANSM, Mai 2024
2. ISO - Organisation internationale de normalisation [Internet] [Consulté le 13/04/2025]
Disponible sur : <https://www.iso.org/fr>
3. ICH - Official web site [Internet] [Consulté le 13/04/2025] Disponible sur :
<https://www.ich.org>
4. Norme NF ISO 2859-1:2000 - AFNOR
5. Qu'est-ce qu'un médicament ? - Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles [Internet] [Consulté le 08/03/2025] Disponible sur :
<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments>
6. Les différentes formes de médicaments - VIDAL [Internet] [Consulté le 08/03/2025]
Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html>.
7. Le cycle du médicament - Futura Sciences [Internet] [Consulté le 28/04/2025] Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/>
8. Parcours du médicament - Leem [Internet] [Consulté le 12/03/2025] Disponible sur :
<https://www.leem.org/100-questions/parcours-du-medicament>.
9. Glossaire - Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, ANSM, Mai 2024
10. Articles L5138-1 à L5138-6 - Code de la Santé Publique
11. Thèse - La gestion qualité des matières premières à usage pharmaceutique sur un site de production. Girre, A.-C., 2020. Université Clermont Auvergne
12. Article R5121-1 - Code de la Santé Publique
13. Les essentiels du médicament - Leem
14. Annexe 16 - Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, ANSM, Mai 2024
15. Libération de lot, Catherine Col - Master 2 Développement Pharmaceutique, Management de la Production et Qualité Opérationnelle, 2024-2025, Université de Bordeaux

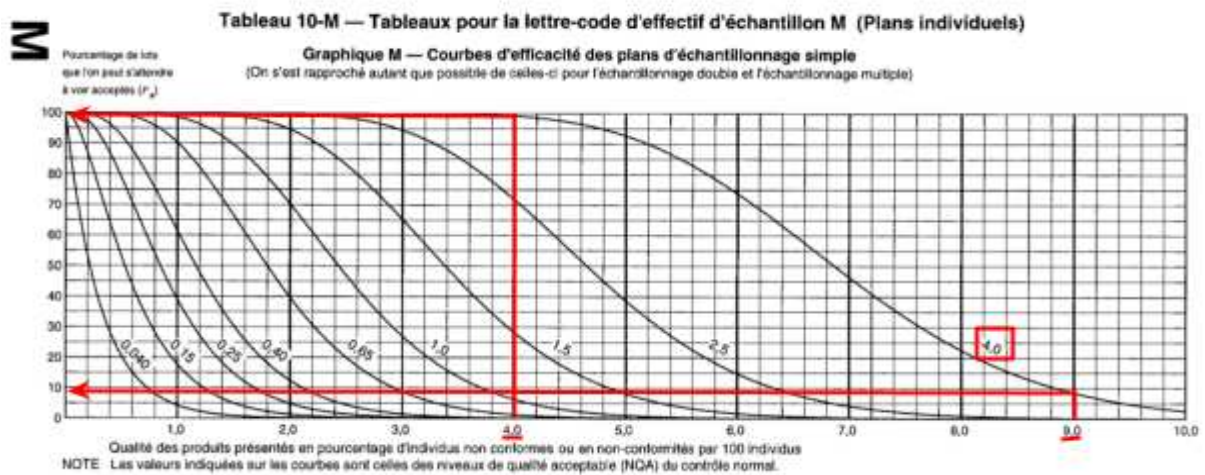
16. Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain, ANSM, Mai 2014
17. Définitions : qualité - Dictionnaire de français Larousse. [Internet] [Consulté le 22/06/2025] Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires>
18. ISO 9000:2015 - Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaires
19. Thèse - D'ICH Q8 à Q10: la maîtrise des changements dans un système de gestion de la qualité, Daubé, M., 2014, Université de Bordeaux
20. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines - European Commission. [Internet] [Consulté le 29/03/2025] Disponible sur : <https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4>.
21. Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations - FDA [Internet] [Consulté le 29/03/2025] Disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>
22. Pharmacopée - ANSM [Internet] [Consulté le 12/04/2025] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/pharmacopee>
23. Thèse - Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique selon la Pharmacopée Européenne : évolution des connaissances et des méthodes analytiques de contrôle. Pont E., 2011, Université de Limoges
24. ICH M4 Common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD - Step 5 - European Medicines Agency (EMA), 19 mars 2021
25. Thèse - Constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe. Feroyard, A., 2014, Université de Rouen
26. AFNOR | AFNOR GROUPE [Internet] [Consulté le 19/04/2025] Disponible sur : <https://www.afnor.org/>
27. Systèmes de management de la qualité : introduction - ISO [Internet] [Consulté le 19/04/2025] Disponible sur : <https://www.iso.org/fr/management-qualite/quoi-smq>
28. ISO 9001:2015 - Systèmes de management de la qualité - Exigences
29. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system

30. Définitions : défaut - Dictionnaire de français Larousse. [Internet] [Consulté le 13/04/2025] Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires>
31. Signaler un défaut qualité sur un médicament - ANSM [Internet] [Consulté le 13/04/2025] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/patient/>
32. Définitions : sévérité - Dictionnaire de français Larousse. [Internet] [Consulté le 13/04/2025] Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires>
33. Chapitre 6 : Contrôle de la qualité - Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, ANSM, Mai 2024
34. Chapitre 8 : Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments - Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, ANSM, Mai 2024
35. Définitions, synonymes, prononciation, exemples : risque - Dictionnaire en ligne Le Robert [Internet] [Consulté le 13/04/2025] Disponible sur : <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/risque>.
36. Définitions : danger - Dictionnaire de français Larousse. [Internet] [Consulté le 13/04/2025] Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/danger/21607>.
37. ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management - 23 janvier 2025
38. Thèse - Mise en place d'une démarche de gestion des risques qualité sur un site pharmaceutique exploitant. Roix, A., 2020, Université de Rouen Normandie
39. Analyses de risque, Catherine Col - Master 2 Développement Pharmaceutique, Management de la Production et Qualité Opérationnelle, 2024-2025, Université de Bordeaux
40. Chapitre 4 : Documentation - Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, ANSM, Mai 2024
41. Thèse - La maîtrise du changement au sein de l'industrie pharmaceutique: optimisation et facilitation de la gestion, réduction d'impact qualité et produit. Marsan, P., 2023, Université de Bordeaux
42. Thèse - Gestion des déviations qualité en production pharmaceutique, un enjeu pour l'amélioration continue. Nehari, S., 2021, Université de Rouen Normandie
43. Thèse - Amélioration du processus d'habilitation aux contrôles statistiques d'aspect des comprimés sur un site de production pharmaceutique. Masson, A., 2023, Université de Franche Comté

44. Choosing a Sampling Plan: MIL Standard 105D - NIST [Internet] [Consulté le 12/06/2025] Disponible sur : <https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/pmc/section2/pmc231.htm>
45. MIL-STD-105 - Wikipedia - [Internet] [Consulté le 12/06/2025] Disponible sur : <https://en.wikipedia.org/wiki/MIL-STD-105>
46. MIL_STD_105E - Department of Defense, United States of America - 10 mai 1989
47. Norme ISO 2859-2:2020
48. Norme ISO 2859-3:2005
49. Norme ISO 28591:2017
50. Norme ISO 3951-1:2022
51. Norme ISO 39511:2018
52. La Vague n°78 - Continued Process Verification - PQR - A3P, Juillet 2023

Annexes

Annexe 1 : Exemple de lecture d'une courbe d'efficacité pour un NQA de 4,0



Annexe 2 : Détermination du plan d'échantillonnage d'une tranche normale pour un AQL de 4,0

Lettre-code niveau de définition	Effectif de l'échantillon	Niveau de qualité acceptable (NQA), pourcentage d'individus non conformes et non-conformités par 100 individus (contrôle normal)																															
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1 000						
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re				
A	2														0 1																		
B	3														0 1																		
C	5													0 1																			
D	8												0 1																				
E	13											0 1																					
F	20										0 1																						
G	32									0 1																							
H	50							0 1																									
J	80						0 1																										
K	125					0 1																											
L	200				0 1																												
M	315																																
N	500			0 1																													
P	800		0 1																														
Q	1 250	0 1																															
R	2 000			1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22																						

- ↕ = Utiliser le premier plan d'échantillonnage figurant sous la flèche. Si l'effectif de l'échantillon est égal ou supérieur à l'effectif du lot, effectuer un contrôle à 100 %.
- ↑ = Utiliser le premier plan d'échantillonnage figurant au-dessus de la flèche.
- Ac = Critère d'acceptation
- Re = Critère de rejet

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : Cabaret

Prénom : Flavien

Titre de la thèse : Amélioration de la maîtrise de la qualité sur un site de production pharmaceutique – Participation au déploiement d'une stratégie de contrôle par NQA (Niveau de Qualité Acceptable) au conditionnement

Mots-clés : Qualité, amélioration, suivi, défauts, NQA, échantillonnage

Résumé :

Dans l'industrie pharmaceutique, la qualité constitue un enjeu central afin de garantir la sécurité, l'efficacité et la conformité réglementaire des médicaments. Malgré l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication et la robustesse des procédés, des défauts peuvent survenir lors des différentes étapes de production.

Les Niveaux de Qualité Acceptables (NQA), définis par la norme ISO 2859-1, définissent une méthode statistique permettant d'évaluer l'acceptabilité d'un lot sur la base des principes d'échantillonnage pour le contrôle des défauts. Cependant, les NQA ne doivent pas être perçus comme un pourcentage exact de non-conformités mais se base sur des risques, celui d'accepter à tort un lot non conforme ou de rejeter un lot satisfaisant.

Ces propos sont illustrés par la présentation d'un exemple de mise en place des NQA au conditionnement secondaire sur un site de production.

Membres du jury :

Président : ODOU Pascal, Vice-Doyen et Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Directeur : PINÇON Claire, Maître de Conférence des Universités, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Membre extérieur : FRIESNER Jean-Baptiste, Docteur en Pharmacie, AstraZeneca