

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB -BLIDA 1-

PHARM 32/1

FACULTÉ DE MÉDECINE  
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : juin 2015

# ÉVALUATION DU RISQUE QUALITÉ EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

*Présenté par :*

AIDJA Yasmine  
AMRANDI Amira

*Devant le jury :*

Pr S.DJERMOUNE : Maître de conférences en pharmacie galénique	<b>Présidente</b>
Dr S.DJELLOULI : Maître assistant en pharmacologie	<b>Promoteur</b>
Dr S.BENHAMIDA : Maître assistante en pharmacologie	<b>Examineur</b>
Dr O.BENAZIZ : Maître assistante en pharmacie galénique	<b>Examineur</b>

Dr S.DJERMOUNE, S.  
Maître de Conférences - Pharmacie Galénique

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB  
BLIDA

## *Remerciements*

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Nous tenons à remercier notre promoteur Dr DJELLOULI pour avoir accepté de diriger notre travail, de nous orienter vers ce thème et de découvrir le monde de l'industrie pharmaceutique ainsi que pour tous les conseils qui nous a prodigués et toute son écoute à chaque fois que nous avons eu besoin de son expérience et de son savoir-faire.*

*Nos sincères remerciements à Mr MEZIANE directeur de production, de nous avoir reçu, bien introduit dans son équipe et nous a accordé toute sa confiance, ce qui a facilité en grande partie la réalisation de notre mémoire au sein d'EL KENDI manufacturing industry.*

*Toutes les personnes au sein d'EL KENDI pour toutes les informations nécessaires et pour l'aide précieuse qui nous ont apportées.*

*Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribuées de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Nous remercions tous nos professeurs durant notre cursus universitaire.*

*Merci au membre du jury d'avoir accepté d'évaluer notre travail de fin d'études.*

*Merci à tous.*

*« L'art de la réussite consiste à s'entourer des  
meilleurs »*

*Ainsi, je dédie cet humble travail avec grand amour, sincérité et fierté.*

*À*

*Mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur,  
celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir. Mon très cher Papa  
AIDJA AZZEDINE. Tu as été le soutien le plus invisible mais le plus  
infaillible. Que Dieu tout puissant te garde dans son vaste paradis.*

*À*

*La source de mes efforts, de tendresse, et d'affection. Ma très chère  
maman SADAOUI HASSIBA qui n'a pas cessé de m'encourager et de  
prier pour moi. Que Dieu tout puissant te protège et te garde pour nous.*

*À*

*Mon frère M<sup>ed</sup>. YACINE, et à mes adorables sœurs : RYANE et  
LEILA, en témoignage de mon affection fraternelle, je vous souhaite une vie  
pleine de bonheur et de succès.*

*À*

*Mon binôme, mes amis et mes professeurs.  
Et tous ceux qui sont chers, proches de mon cœur, et ceux qui m'aiment et  
qu'auraient voulu partager ma joie.....*

*AIDJA Yasmine*

" En vérité, le chemin importe peu, la volonté  
d'arriver suffit à tout."

*C'est avec grand plaisir que je dédie ce mémoire ...*

*À mes chers et respectueux parents qui ont toujours été présents, à l'écoute  
et qui ont été d'un grand support psychologique pendant les moments  
difficiles de mes études.*

*À ma sœur Amina, à mes frères Adlen et Samir pour leurs  
encouragements.*

*À mes amis qui ont été à l'écoute, m'ont encouragée et m'ont apportée de  
l'aide précieuse à chaque fois que j'ai eu besoin d'eux.*

*À mon binôme Yasmine.*

*À toutes les personnes qui m'ont enrichie de leurs conseils et savoir-faire.*

*À la mémoire de mes grands-parents.*

*AMRANDI Amira*

# Table des matières

Liste des abréviations.....	6
Liste des tableaux .....	I
Liste des figures .....	II
Introduction .....	1
Partie théorique .....	2
<b>Chapitre I : Généralités .....</b>	<b>3</b>
<b>I. Médicament.....</b>	<b>3</b>
I.1. Définition .....	3
I.2. Historique du médicament.....	4
I.3. Caractéristiques des médicaments .....	4
<b>II. Rapport risque/bénéfice d'un médicament.....</b>	<b>5</b>
<b>III. Histoire de l'industrie pharmaceutique.....</b>	<b>5</b>
<b>IV. Cycle de vie du médicament.....</b>	<b>6</b>
<b>Chapitre II : Système qualité pharmaceutique .....</b>	<b>7</b>
<b>I. Système qualité en industrie pharmaceutique.....</b>	<b>7</b>
I.1. Définition de la qualité.....	7
I.2. Système qualité selon BPF .....	7
I.3. Gestion de la qualité.....	8
I.3.1. Concepts de la gestion de la qualité.....	8
<b>II. Nouvelle approche du système qualité pharmaceutique SQP .....</b>	<b>11</b>
II.1. Facilitateurs du système qualité pharmaceutique .....	11
II.2. Éléments du système qualité pharmaceutique.....	11
II.3. Amélioration continue de la qualité .....	11
<b>Chapitre III : Gestion du risque qualité en industrie pharmaceutique.....</b>	<b>13</b>
<b>I. Définitions essentielles .....</b>	<b>13</b>
I.1. Définition du risque et du danger.....	13
I.2. Exposition .....	15
I.3. Principe de précaution .....	15
I.4. Prise de risque .....	15
I.5. Management du risque .....	15
<b>II. Classement des risques.....</b>	<b>16</b>
<b>III. Différents types de risques possibles en industrie pharmaceutique .....</b>	<b>16</b>
<b>IV. Management du risque .....</b>	<b>16</b>
IV.1. Principes de la gestion du risque qualité.....	16
IV.2. Processus général de la gestion du risque .....	17
IV.3. Acteurs de la gestion du risque qualité .....	18
IV.4. Mise en place d'un processus de gestion du risque qualité.....	18
IV.4.1. Appréciation du risque.....	18
IV.4.2. Maîtrise du risque .....	20
IV.4.3. Communication du risque.....	21
IV.4.4. Revue du risque .....	22
<b>V. Application de la gestion du risque qualité dans l'industrie pharmaceutique.....</b>	<b>22</b>
V.1. Intégration de la gestion du risque qualité dans les systèmes qualité.....	22
V.2. Intégration de la gestion du risque qualité par les autorités compétentes.....	22
V.3. Intégration de la gestion du risque qualité dans le développement.....	23
V.4. La gestion du risque qualité pour les locaux, équipements et utilités.....	23
V.5. Intégration de la gestion du risque qualité pour l'évaluation et l'agrément des fournisseurs et des	

sous-traitants .....	23
V.6. Intégration de la gestion du risque qualité dans la production .....	24
V.7. Intégration de la gestion du risque qualité dans les laboratoires de contrôle et pour les essais de stabilité .....	24
V.8. Intégration de la gestion du risque qualité pour le conditionnement et l'étiquetage .....	24
<b>Chapitre IV : Évaluation du risque qualité et outils d'analyse du risque qualité .....</b>	<b>25</b>
<b>I. Évaluation du risque qualité.....</b>	<b>25</b>
<b>I.1. Éléments de l'évaluation du risque qualité.....</b>	<b>25</b>
I.1.1. Évaluation de la fréquence d'exposition.....	25
I.1.2. Évaluation de la gravité .....	25
I.1.3. Évaluation de la détectabilité.....	26
I.1.4. Évaluation de la criticité.....	26
<b>I.2. Catégories d'évaluations du risque qualité.....</b>	<b>27</b>
<b>II. Outils d'analyse du risque qualité.....</b>	<b>27</b>
<b>II.1. Méthodes de base de facilitation de gestion des risques .....</b>	<b>29</b>
<b>II.2. Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE) .....</b>	<b>32</b>
<b>II.3. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC).....</b>	<b>33</b>
II.3.1. Démarche d'une étude AMDEC.....	34
<b>II.4. Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP).....</b>	<b>35</b>
<b>II.5. Analyse de risque et d'opérabilité (HAZOP).....</b>	<b>37</b>
<b>II.6. Analyse préliminaire des risques (PHA).....</b>	<b>39</b>
<b>II.7. Arbre de défaillances (FTA).....</b>	<b>40</b>
<b>II.8. Classement des risques .....</b>	<b>41</b>
<b>II.9. Outils statistiques complémentaires.....</b>	<b>42</b>
<b>II.10. BRAINSTORMING .....</b>	<b>44</b>
<b>Partie pratique .....</b>	<b>46</b>
<b>I. Problématique.....</b>	<b>46</b>
<b>II. Objectif .....</b>	<b>46</b>
<b>III. Matériels et méthodes .....</b>	<b>46</b>
<b>III.1. Terrain de stage .....</b>	<b>46</b>
<b>III.2. Approche pratique de production chez EL KENDI.....</b>	<b>46</b>
<b>III.3. Gestion du risque au niveau d'EL KENDI.....</b>	<b>47</b>
III.3.1. Qu'est-ce qu'une déviation ? .....	47
III.3.2. Types de déviations .....	48
III.3.3. Classification des déviations.....	48
III.3.4. Différentes déviations rencontrées au sein d'EL KENDI .....	49
III.3.5. Étude d'une déviation .....	49
III.3.5.1. Description du cas .....	49
III.3.5.2. Approche pratique d'EL KENDI .....	49
<b>III.4. Application d'outils d'analyse du risque qualité pour le cas étudié .....</b>	<b>55</b>
III.4.1. Définition de la question du risque .....	55
III.4.2. Choix de l'outil d'analyse du risque qualité.....	55
III.4.3. Différentes étapes de la méthode AMDEC.....	55
<b>IV. Comparaison entre l'outil d'analyse du risque AMDEC et l'approche pratique d'EL KENDI .....</b>	<b>70</b>
<b>V. Discussion .....</b>	<b>71</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>73</b>
<b>GLOSSAIRE .....</b>	<b>75</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>78</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>80</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>82</b>

## Liste des abréviations

- **AC** : Article de Conditionnement
- **AMDE** : Analyse des modes de défaillance et de leurs effets
- **AMDEC** : Analyse des modes de défaillance et de leurs effets et de leurs criticité
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **BMR** : Batch Manufacturing Record
- **BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication
- **CAPA** : Corrective Action Preventive Action
- **CCP** : Control Critical Point
- **CFP** : Critical Formulation attributs
- **CQA** : CriticalQuality Attributs
- **CPP** : CriticalProcessParameter
- **FA** : Fortement Applicable
- **FDA** : Food and Drugs Administration
- **FTA** : Fault Tree Analysis
- **HACCP** : Hazard Analysis Critical control point
- **HR** : Humidité Relative
- **ICH** : International Conference of Harmonization
- **IPC** : In Process Control
- **ISO** : International Organization for Standardization
- **IMAO** : Inhibiteur de monoamine oxydase
- **MP** : Matière Première
- **NA** : Non Applicable
- **OC** : Ordre de Conditionnement
- **OOS** : Out Of Specification
- **PA** : Principe Actif
- **PHA** : Preliminary Hazard Analysis
- **QA** : Assurance Qualité
- **QC** : Contrôle Qualité
- **QRM** : QualityRisk Management
- **QTPP** : Quality Target Product Profile
- **R&D** : Recherche et Développement
- **RPM** : Round Per Minute
- **RPN** : RiskPriorityNumber
- **SMG** : Super Mélangeur Granulateur
- **SQP** : Système Qualité Pharmaceutique
- **SOP** : Standard Operating Procedure

## Liste des tableaux

TABLEAU 1 : OUTILS D'ANALYSE DU RISQUE QUALITE COMMUNS .....	28
TABLEAU 2 : EXEMPLES DE MOTS-CLES UTILISES DANS LE CAS D'ANALYSE PAR LA METHODE HAZOP.....	38
TABLEAU 3 : RESULTATS DU DOSAGE DU PRINCIPE ACTIF PAR LE DEPARTEMENT CONTROLE QUALITE.....	50
TABLEAU 4 : PARAMETRES ENVIRONNEMENTAUX DU MILIEU DE FABRICATION DES QUATRE LOTS .....	51
TABLEAU 5 : COMPARAISON DES MATIERES UTILISEES ENTRE LES DIFFERENTS LOTS.....	52
TABLEAU 6 : REPRESENTATION DES CALCULS DES INDICES DE CRITICITE .....	65
TABLEAU 7 : GRILLE AMDEC.....	67
TABLEAU 8 : TABLEAU COMPARATIF ENTRE L'APPROCHE PRATIQUE D'EL KENDI ET L'APPROCHE DE L'EVALUATION DU RISQUE QUALITE.....	70

## Liste des figures

FIGURE N° 1 : DETERMINATION D'UN ESPACE DE CONCEPTION .....	10
FIGURE N° 2: SCHEMA ILLUSTRANT LES CARACTERISTIQUES DU SQP (ICH Q10).....	12
FIGURE N° 3 : RELATION DANGER-RISQUE .....	14
FIGURE N° 4 : PROCESSUS DE GESTION DU RISQUE QUALITE.....	17
FIGURE N° 5 : EXEMPLE DE SCENARIO OPTIMISTE COMBINANT FREQUENCE ET GRAVITE.....	26
FIGURE N° 6 : EXEMPLE DE LOGIGRAMME.....	30
FIGURE N° 7 : EXEMPLE DE CARTOGRAPHIE DE PROCESSUS.....	31
FIGURE N° 8 : DIAGRAMME D'ISHIKAWA .....	32
FIGURE N° 9 : ELEMENTS DE L'ETUDE AMDEC .....	33
FIGURE N° 10 : ANALYSE DES MODES DE DEFAILLANCES, DE LEURS EFFETS ET DE LEUR CRITICITE .....	34
FIGURE N° 11 : ETAPES DE LA METHODE HACCP .....	36
FIGURE N° 12 DEMARCHE DE LA METHODE PHA .....	39
FIGURE N° 13 : EXEMPLE D'UNE CARTE DE CONTROLE.....	43
FIGURE N° 14 : DIAGRAMME DE PARETO.....	43
FIGURE N° 15 : FIGURE REPRESENTANT L'USINE EL KENDI .....	47
FIGURE N° 16 : SCHEMA ORGANISATIONNEL D'UNE GESTION DE DEVIATION .....	48
FIGURE N° 17 : SCHEMA D'INVESTIGATION SELON LA METHODE DES 5M .....	51
FIGURE N° 18 : LOGIGRAMME DES ETAPES DE FABRICATION DU PRODUIT ETUDIE.....	52
FIGURE N° 19 : LES ETAPES DE L'AMDEC .....	56
FIGURE N° 20 : LOGIGRAMME DE FABRICATION ET DE CONDITIONNEMENT DU PRODUIT ETUDIE .....	58
FIGURE N° 21 : DIAGRAMME DE FLUX .....	61

## Introduction

Un médicament est toute substance active utilisée dans un but préventif ou curatif. Sa fabrication doit suivre un procédé bien défini afin d'arriver à la qualité requise et éviter tous les risques possibles sur la santé du patient.

Ce médicament peut présenter à la fois des effets bénéfiques, mais aussi des effets nocifs et indésirables qui peuvent émaner de la molécule médicamenteuse elle-même, mais aussi d'un défaut de qualité provenant de la fabrication industrielle.

À notre époque, l'industrie du médicament connaît un essor important dans la recherche de l'amélioration de la qualité des produits, tout en préservant l'aspect économique. C'est un principe fondamental dans la fabrication et la distribution des produits de santé.

L'industrie pharmaceutique doit répondre à des exigences réglementaires et doit disposer d'un système d'assurance qualité afin d'atteindre un haut niveau de maîtrise de qualité, de sécurité et d'efficacité des produits.

De ce fait, il est essentiel de démontrer la mise en place de toutes mesures possibles pour diminuer les risques en ayant toujours à l'esprit la sécurité du patient. Un certain niveau d'exposition aux risques est inévitable, car le zéro risque n'existe pas, mais certains risques peuvent être limités.

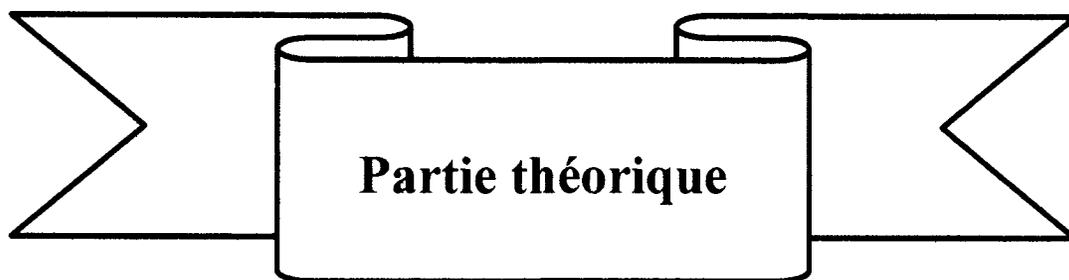
D'un point de vue industriel, la mise en place d'une démarche de management du risque qualité peut s'avérer nettement bénéfique si elle est correctement menée. La gestion du risque qualité permet de garantir la qualité du médicament au patient en fournissant un moyen proactif d'identifier et de contrôler les potentiels défauts de qualité durant le développement et la fabrication.

La réglementation met en relief les BPF et l'ICH en matière de gestion du risque de la qualité en industrie pharmaceutique. Les BPF sont des bonnes pratiques suivies obligatoirement pour la production de médicaments conformes.

Contrairement aux BPF, l'ICH est une conférence internationale sur l'harmonisation des techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain et qui n'est pas adoptée obligatoirement par l'industriel. Le but essentiel de l'ICH est la réalisation d'une économie en ressources humaines et matérielles ainsi que la réduction des retards au long du développement pour la mise à disposition de nouveaux médicaments, sans compromettre les garanties de sécurité, d'efficacité et de qualité.

En conséquence, notre travail a pour but de démontrer dans un premier temps l'importance de la mise en place d'une démarche de gestion du risque qualité en industrie pharmaceutique, par la description du processus d'évaluation et d'analyse des risques.

Dans un deuxième temps, nous visons par ce travail à démontrer la faisabilité de la mise en place de l'évaluation du risque qualité au sein de l'industrie Algérienne du médicament en traitant une déviation réelle par les outils adaptés.



**Partie théorique**

# Chapitre I : Généralités

## I. Médicament

### I.1. Définition

Dans la réglementation Algérienne, le médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques ». (Loi n° 08-13 du 20 juillet 2008 modifiant la loi 85 - 05 du 16 février 1985 relative à la promotion et la protection de la santé)

On peut distinguer différents types de médicaments selon leurs utilisations, leurs composants, leurs mode d'enregistrement réglementaire, etc. :

- ❖ Médicament générique : c'est une copie du médicament princeps tombé dans le domaine public, contenant la même quantité de principe actif et présenté sous la même forme pharmaceutique. Ce médicament doit être un équivalent thérapeutique au produit princeps, il est de ce fait interchangeable avec ce dernier, il doit en outre présenter un avantage économique.
- ❖ Médicament biosimilaire : Les produits biosimilaires sont généralement des molécules biologiques complexes estimées similaires, mais pas identiques, à des biomédicaments déjà autorisés. Les produits princeps et les produits biosimilaires ne sont jamais identiques.(HECQUARD, 2010)
- ❖ Médicament orphelin : Un médicament est dit « orphelin » lorsqu'il est destiné au traitement de maladies rares. Afin que les patients souffrant d'affections rares bénéficient de la même qualité de traitement que les autres. (ministère de la santé français, 2013)
- ❖ Médicament biologique : Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. La production des médicaments biologiques est complexe, car elle s'appuie sur des cellules ou des organismes vivants. En raison de la variabilité biologique de ces sources de production, des différences de fabrication sont inévitables et elles peuvent impacter les propriétés cliniques des produits. (ANSM, 2015)
- ❖ Médicament à base de plantes : Les médicaments à base de plantes sont des produits médicinaux finis qui contiennent comme principes actifs exclusivement des plantes (parties aériennes ou souterraines), d'autres matières végétales ou des associations de plantes, à l'état brut ou sous forme de préparations. (ANSM, 2015)

## **I.2. Historique du médicament**

La découverte de nouveaux médicaments s'est longtemps limitée à l'observation empirique des effets produits par certaines substances naturelles sur les maladies.

C'est PARACELSE au 16<sup>e</sup> siècle qui recommandera la nécessité de l'utilisation d'un médicament spécifique pour chaque maladie. Avec la découverte du Nouveau Monde, les explorateurs rapporteront des grands principes actifs comme le quinquina, l'ipéca, le coca, le café, etc. Grâce aux progrès de la chimie et de la physiologie, le 19<sup>e</sup> siècle marque une étape nouvelle avec l'isolement des principes actifs : de l'opium, on isole la morphine puis la codéine, de l'ipécacuana on extrait l'émétine, du quinquina, la quinine.

La colchicine supprime le colchique et l'acide acétylsalicylique, l'écorce de saule. On dispose alors de la papavérine extraite du pavot, de la digitaline, de la digitale et de l'ergotinine de l'ergot de seigle.

L'Aspirine sera synthétisée en 1897 par HOFFMAN. Apparaîtront au début du 20<sup>e</sup> siècle la novocaïne en 1901, les antisiphilitiques en 1906 et les antipaludéens de synthèse en 1927.

Mais l'ère moderne débute avec la découverte en 1937 de l'action antibactérienne des sulfamides.

1943 est l'année de la découverte de la pénicilline par Fleming et 1947 de la streptomycine qui vaincu la tuberculose.

On arrive alors à un emballement de découvertes : les antihistaminiques de synthèse en 1942, les anticoagulants coumariniques en 1947, la cortisone en 1949, l'isoniazide et les neuroleptiques en 1952 puis les IMAO, la chlorothiazide et les antidépresseurs imipraminiques en 1957.

Suite à la découverte de l'effet tératogène de la thalidomide durant les années soixante, les pharmacologues mettent en place des méthodes d'évaluation préclinique moléculaire à partir de méthode de sélection qu'on appelle « screening ». Cette méthode a permis l'élaboration de nouveaux médicaments à partir de certains, déjà existants.

Durant les deux décennies qui ont suivi, seules quelques classes ont enrichi les possibilités thérapeutiques comme les bêtabloquants et les antihistaminiques H2.

De nos jours, le médicament a connu un développement impressionnant, notamment avec l'apparition du génie génétique, du génie cellulaire et de la thérapie génique. (BRUCKER, 1999)

## **I.3. Caractéristiques des médicaments**

Tout médicament ou autre produit pharmaceutique a deux caractéristiques essentielles qui permettent son suivi et son contrôle suite à son administration dans l'organisme. Ces caractéristiques sont :

- ✓ Caractéristiques pharmacocinétiques : la pharmacocinétique est une discipline de la pharmacologie qui étudie le devenir d'une substance active suite à son administration dans l'organisme. Quatre étapes sont essentielles dans cette étude : absorption ; distribution ; métabolisme ; élimination.

- ✓ Caractéristiques pharmacodynamiques : la pharmacodynamie, décrit les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme ; dans la plupart des cas ces effets sont dûs à une interaction récepteur-effecteur.

Le médicament doit répondre aux trois exigences classiques avant sa mise sur le marché. Ces exigences sont : la qualité, la sécurité et l'efficacité.

## **II. Rapport risque/bénéfice d'un médicament**

Le médicament est une substance active qui ne donne pas que des actions thérapeutiques, mais aussi des actions non souhaitées. le rapport entre ces deux types d'actions est nommé : « rapport risque/bénéfice ».

Tout médicament doit faire l'objet d'une évaluation du rapport risque/bénéfice en cas de demande d'AMM (décision d'enregistrement) ; l'AMM n'est délivrée que si le médicament présente plus d'effets bénéfiques que de risques.

Le rapport risque/bénéfice est particulièrement étudié lors de la phase 3 des essais cliniques. L'objectif à ce stade est de savoir :

- Si le risque lié aux effets indésirables est acceptable.
- Si les effets indésirables ne contrebalancent pas la totalité du bénéfice apporté par le médicament.

Cette étude peut durer plusieurs années, et porte sur plusieurs centaines voire plusieurs milliers de malades. 80% des médicaments entrant en phase 3 de la recherche clinique sont finalement retenus comme candidats à une demande d'AMM.

## **III. Histoire de l'industrie pharmaceutique**

L'art médical et l'art pharmaceutique ont longtemps été confondus. L'objectif de nos ancêtres était avant tout de trouver des remèdes permettant de guérir et de soulager, avec ce dont ils disposaient : plantes, animaux, minéraux ; mais au fil du temps la préparation de ces traitements a connu une véritable progression grâce à la recherche scientifique. Les trois périodes suivantes décrivent le développement des procédés de fabrication du médicament :

### **⊕ De l'antiquité au moyen âge**

L'évolution des maladies dûes aux changements climatiques durant cette période a poussé l'homme à exploiter la matière végétale dans un but curatif.

### **⊕ Du moyen âge jusqu'au début de l'industrialisation**

C'est la période où le métier d'apothicaire a fait son apparition. L'apothicaire exploitait son savoir-faire et toutes ses connaissances dans la préparation des remèdes ainsi que de veiller à la bonne qualité des drogues, et de protéger les patients en luttant contre les charlatans .La commercialisation de ces remèdes dans des boutiques spécialisées a permis l'apparition des nouveaux pharmaciens de

l'époque. C'est grâce à la recherche scientifique que le développement de la chimie a contribué à la fabrication du médicament et à son industrialisation.

#### ↳ Période de l'industrialisation mondiale

Avec l'industrialisation, le pharmacien n'est plus tenu uniquement de rester dans son officine, mais d'autres perspectives s'ouvrent à lui dans le domaine industriel, avec l'essor de la technologie, la chimie et la biologie.

Dans le monde entier, l'industrie pharmaceutique est devenue un élément important dans le système de santé, car elle repose principalement sur la recherche et développement (R&D) de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers. De nos jours, la préparation du médicament se fait par diverses firmes pharmaceutiques, répondant obligatoirement à des lois, à des règlements et aux politiques qui s'appliquent : à la mise au point, à la fabrication, à l'autorisation, au contrôle de la qualité et à la commercialisation des médicaments dans de nombreux pays. (P.TROUILLER, 2011)

#### IV. Cycle de vie du médicament

Le cycle de vie d'un produit nouveau ou déjà existant est représenté par les quatre étapes suivantes :

- Développement pharmaceutique :

L'objectif des activités de développement pharmaceutique est de concevoir un produit et son procédé de fabrication, et ce afin de satisfaire, de manière consistante un niveau de performance attendu et de répondre aux besoins des parties prenantes.

- Transfert de technologies :

L'objectif des activités de transfert de technologies est de transférer les connaissances sur le produit et le procédé, du site de développement au site de production, ou alors entre deux sites de production.

- Fabrication commerciale :

Les objectifs de cette étape sont : la fabrication du produit, la réalisation et le maintien d'une phase de maîtrise et l'amélioration continue. Le système qualité pharmaceutique doit permettre de s'assurer que les exigences qualité du produit sont régulièrement satisfaites, que la performance du procédé est correctement atteinte, que l'ensemble des systèmes de contrôle est approprié, que les opportunités d'amélioration sont identifiées et évaluées et que le champ des connaissances est sans cesse élargi.

- Arrêt du produit :

L'objectif d'un arrêt de commercialisation est d'atteindre de manière efficace cette fin de vie. Une approche prédéfinie doit être mise en œuvre afin de maîtriser les différentes activités, telles que la conservation des documents et des échantillons et le maintien de l'évaluation du produit (ex. Par les réclamations ou les études de stabilité et des retours d'information, conformément aux exigences réglementaires). (ICH Q10, 2013)

## Chapitre II : Système qualité pharmaceutique

De nombreuses industries ont eu recours, jusqu'à nos jours, à des pratiques issues de la tradition artisanale, le produit étant fabriqué selon les règles de l'art. L'exemple de l'évolution est venu des industries à technologie avancée : les constructions automobile, aéronautique et aérospatiale, ainsi que des centrales nucléaires pour lesquelles les exigences de fiabilité et de sécurité ne peuvent être que draconiennes. Certaines pièces en électronique et en aéronautique ne peuvent subir de contrôle final, car celui-ci serait destructif et, de plus, les enjeux sont si considérables qu'on ne peut se fier aux lois habituelles du hasard pour extrapoler les résultats obtenus sur des échantillons.

C'est dans ces domaines de pointe où une défaillance minime peut avoir des conséquences catastrophiques qu'est née la notion d'assurance de la qualité dont l'objectif est de ne plus laisser la moindre place à l'erreur. Par la suite, l'assurance de la qualité est devenue un élément essentiel de la concurrence sur les marchés internationaux.

Ce qui est important de noter, c'est que, en fabrication, l'assurance qualité n'a pas pour objectif d'augmenter la qualité. Le niveau de la qualité est établi une fois pour toutes, c'est celle du prototype qui est fixé dans la période de conception. Cette qualité du prototype n'est pas une qualité minimale. Si la mise en place d'un système d'assurance de qualité réalise un progrès, c'est en garantissant une plus grande régularité et, par conséquent, une plus grande fiabilité. Autrement dit, l'assurance de la qualité ne modifie en principe pas la moyenne, mais diminue la dispersion, c'est-à-dire les écarts par rapport au prototype. (Le Hir, 2009)

### I. Système qualité en industrie pharmaceutique

#### I.1. Définition de la qualité

Selon le dictionnaire Larousse 2014, la Qualité est la « Manière d'être plus ou moins caractéristique. Ce qui fait qu'une chose est plus ou moins recommandable ».

Plus précisément, selon la norme AFNOR ISO 8402 c'est « l'ensemble des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites », suivant les attentes des clients. (FROMAN, 2014)

Globalement, la qualité s'organise autour d'un ensemble cohérent d'actions qu'une entreprise va mettre en place pour atteindre ses objectifs de satisfaction du client.

#### I.2. Système qualité selon BPF

Les BPF représentent une notion d'assurance de la qualité en industrie pharmaceutique, elles exigent l'engagement de tout le personnel qualifié des différents départements, afin de produire des médicaments conformes aux exigences de l'AMM et qui assurent une efficacité, sécurité et qualité pour le patient. Les BPF représentent une base pour la gestion de la qualité. Elles sont constituées de 9 chapitres :

- ❖ Système qualité pharmaceutique.
- ❖ Personnel.
- ❖ Locaux et matériels.

- ❖ Documentation.
- ❖ Production.
- ❖ Contrôle de la qualité.
- ❖ Activités externalisées.
- ❖ Réclamations et rappels de médicaments.
- ❖ Auto-inspection.

Les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF suivent la notion des 6M : dans un milieu adapté et entretenu, on installe un matériel qualifié qui permet à une main d'œuvre formée et motivée, à partir de matière première identifiée et suivant des méthodes validées, de fabriquer et mettre à disposition des médicaments de qualité. (BPF, 2014)

### **I.3. Gestion de la qualité**

Lorsqu'on parle dans les BPF de la « qualité du médicament », il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire à la qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM. Cette description sert de référence pour la fabrication, car elle a été établie en fonction des données scientifiques de l'étude des paramètres de la qualité pouvant intervenir dans l'efficacité, l'innocuité et la stabilité du médicament. (BPF, 2014) (Le Hir, 2009)

Le seul objectif des BPF est donc de reproduire la qualité du produit telle qu'elle est décrite dans le dossier d'AMM. Mais, en dehors de cette exigence des autorités, une entreprise pharmaceutique a d'autres préoccupations de qualité dont :

- Les aspects de la qualité du produit non décrits dans le dossier d'AMM.
- La qualité des services liés au produit.
- La qualité du management de l'entreprise.
- La qualité de vie dans l'entreprise.
- La qualité de l'environnement extérieur.

Pour ces autres aspects de la qualité, il existe des normes ISO dont surtout les normes ISO 9000. Plus récemment sont parues les normes ISO 14000 pour la préservation de l'environnement extérieur.

#### **I.3.1. Concepts de la gestion de la qualité**

##### **A. Assurance qualité**

Dans une entreprise pharmaceutique, l'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués répondent à la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. (ANSM, 2013) (HAMMOUMI, 2014)

##### **B. Contrôle qualité**

Ce volet concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération des lots qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou

l'approvisionnement sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante. (ANSM, 2013) (HAMMOUMI, 2014)

### **C. Nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique : ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10**

La conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme, « International Conference on harmonisation », (ICH) a été créée en 1990, suite à une initiative associant les autorités de réglementation européenne, américaine et asiatique et les laboratoires pharmaceutiques.

Son principal objectif était initialement de constituer un forum de discussions constructives sur les différences constatées entre une multitude de réglementations imposées pour l'homologation des nouvelles molécules chimiques. Le but était de parvenir à une meilleure harmonisation dans l'interprétation et l'application des directives techniques et parvenir à une meilleure efficacité dans la mise au point des médicaments dans le monde, tout en limitant les études redondantes.

Cette harmonisation permet une normalisation des dossiers d'AMM dans le cadre de demande conjointe de plusieurs pays avec une diminution du nombre d'essais à faire.

L'ICH s'intéresse aux domaines suivants :

- Qualité (Q) : relatif à l'assurance de la qualité chimique et pharmaceutique.
- Sécurité (S) : relatif aux études précliniques in vitro et in vivo.
- Efficacité (E) : relatif aux études cliniques chez l'homme.
- Champ dit multidisciplinaire (M) : relatif à la terminologie médicale (MedDRA) ou encore relatif au « Common Technical Document (CTD) ».

#### **↓ ICH Q8: Quality by Design (QbD)**

Une approche systématique de développement, multidisciplinaire, avec des objectifs prédéfinis qui met l'accent sur le produit, la compréhension du procédé et sa maîtrise, fondée sur une assise scientifique et sur la gestion du risque qualité.

Cette approche permet d'identifier comment les Attributs Qualité Produit sont influencés par la mise en œuvre du process.

Pour cela, on commence par définir un « Profil Qualité Cible du Produit » (Quality Target Product Profile – QTPP) ; ensuite « Attributs Qualité Critiques » du produit (Critical Quality Attributes - CQA) ; ensuite des « Attributs Critiques de Formulation » du produit (Critical Formulation attributes – CFP) ; enfin identifier les « Paramètres Critiques du Procédé » (Critical Process Parameters - CPP), et de déterminer un « espace de conception » (design space).

Les nouveaux concepts de la gestion de la qualité pharmaceutique ont été adoptés par ICH. (ROCHE, 2011) (ICH Q8, 2009) (LOMBER, 2013)

## ESPACE DE CONCEPTION

(Compréhension de l'interaction Produit-Procédé)

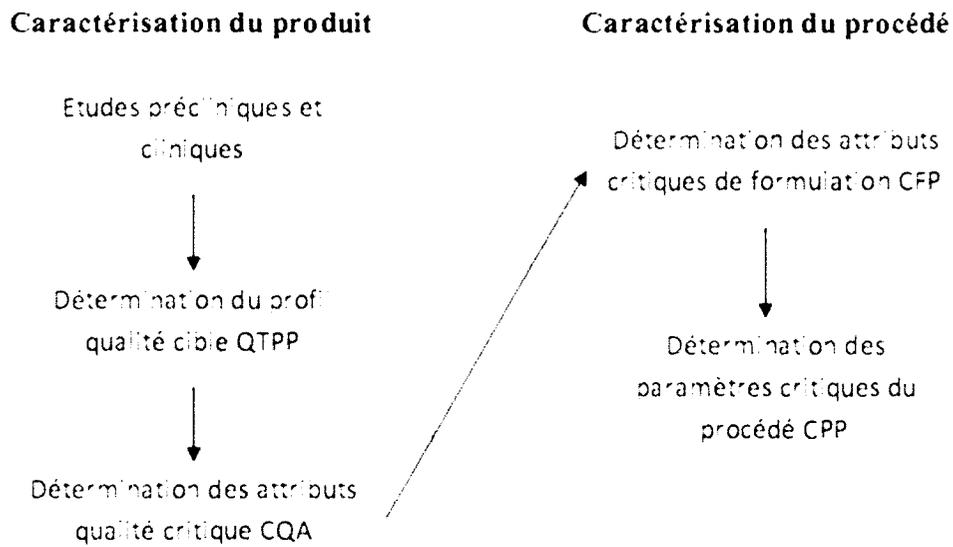


Figure 1.1. Espace de conception (ICH Q9, 2005)

### ↳ ICH Q9: Quality risk management

C'est une recommandation qui fournit une approche systématique et qui s'applique tout au long de la vie du produit, pour l'évaluation de la gestion du risque qualité. Elle propose les principes et les exemples d'outils qui peuvent être appliqués à tous les aspects de la qualité du produit, permet une harmonisation internationale partagée de la gestion du risque et accroît la confiance réciproque entre l'industrie et les autorités. (ICH Q9, 2005) (LOMBER, 2013) (ROCHE, 2011)

C'est le seul texte qui est aussi bien applicable par l'industrie que par les autorités ; il permet une meilleure utilisation des ressources.

### ↳ ICH Q10: Pharmaceutical Quality System

En s'appuyant sur les BPF existantes et sur les modèles ISO des systèmes de management de la qualité, le référentiel ICH Q10 élargit le cadre des BPF et fournit un modèle harmonisé du système qualité pharmaceutique (PQS) dont la portée est globale à tout le cycle de vie du produit.

Il introduit de façon formelle l'amélioration continue, l'engagement de la direction, la maîtrise des modifications, la maîtrise de la connaissance et la gestion de la qualité.

Ce document nous rapproche un peu plus des systèmes de management couverts par les normes ISO.

L'ICH Q10 pose trois objectifs qui peuvent être lus comme des niveaux de maturité vers l'excellence :

1. Délivrer un produit conforme à ses attributs qualité et répondant aux attentes du patient, des professionnels de la santé, des autorités et des clients internes ou externes.
2. Établir et maintenir un état de maîtrise.
3. Permettre et faciliter l'amélioration continue. (ICH Q10, 2013) (LOMBER, 2013) (ROCHE, 2011)

## **II. Nouvelle approche du système qualité pharmaceutique SQP**

Le système qualité pharmaceutique est un ensemble d'éléments à mettre en œuvre de manière coordonnée et adaptée à la taille et à la complexité des activités de l'entreprise. Son application devrait faciliter l'innovation, l'amélioration continue et le renforcement le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication.

### **II.1. Facilitateurs du système qualité pharmaceutique**

L'ICH Q10 propose l'utilisation de la gestion des connaissances et des risques qualité comme facilitateurs pour assurer la qualité des produits.

En effet, la gestion des connaissances est une approche systématique visant à acquérir, analyser, stocker et diffuser les informations relatives aux produits, aux procédés de fabrication et aux composants. Elle permet d'utiliser des sources de connaissances relatives aux études de développement pharmaceutique, aux activités de transfert de technologies, aux études de validation des processus intervenant tout au long du cycle de vie du produit, aux expériences de fabrication, à l'innovation, à l'amélioration continue et aux activités de maîtrise des changements.

De même, la gestion des risques qualité fait partie intégrante du système qualité pharmaceutique. Elle permet une approche proactive pour identifier, évaluer scientifiquement et contrôler les risques potentiels de qualité. Elle facilite l'amélioration de la performance des procédés et de la qualité des produits, tout au long de leurs cycles de vie. (ICH Q10, 2013)

### **II.2. Éléments du système qualité pharmaceutique**

Le système qualité pharmaceutique est composé de quatre éléments qui doivent être appliqués de manière cohérente et proportionnée au stade du cycle de vie de chaque produit.

Ces éléments sont :

- Un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit.
- Un système d'actions préventives et correctrices.
- Un système de maîtrise des changements.
- Une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit. (ICH Q10, 2013)

### **II.3. Amélioration continue de la qualité**

Le système qualité pharmaceutique est géré et amélioré en continu par les activités suivantes :

- Revue de la direction du système qualité pharmaceutique.

- Surveillance des facteurs internes et externes impactant le système qualité pharmaceutique.
- Résultats de la revue de direction et de la surveillance. (ICH Q10, 2013)

### Gestion des connaissances

### Système de surveillance de la performance des processus et de la qualité des produits

Eléments du SQP    Système d'actions correctives et préventives (CAPA)

                          Système de maîtrise des changements

                          Revue de la direction

                          Responsabilités de la direction

Facilitateurs

                          Management des risques qualité

Source : <http://www.ich.org/quality/quality-management-systems/q10>

# Chapitre III : Gestion du risque qualité en industrie pharmaceutique

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective.

Au sein de l'industrie pharmaceutique, c'est grâce à l'ICH Q9 que la notion de gestion des risques s'est développée. De ce fait, il est essentiel de démontrer la mise en place de toutes mesures possibles pour diminuer les risques en ayant toujours à l'esprit la sécurité du patient. Un certain niveau d'exposition aux risques est inévitable, car le « zéro risque » n'existe pas, mais certains risques peuvent être limités.

D'un point de vue industriel, la mise en place d'une démarche de management du risque qualité peut s'avérer nettement bénéfique si elle est correctement menée. La gestion du risque qualité permet de garantir la qualité du médicament au patient en fournissant un moyen proactif d'identifier et de contrôler les potentiels défauts de qualité durant le développement et la fabrication.

Les recommandations de la gestion du risque qualité sont appliquées dans des domaines variés, incluant le développement, la fabrication, la distribution, l'inspection et la revue des processus tout au long du cycle de vie des substances actives (dont les matières premières, les solvants, les excipients, les articles de conditionnement), des médicaments, des produits biologiques ou biotechnologiques.

## I. Définitions essentielles

### I.1. Définition du risque et du danger

#### ❖ Définition du risque selon Larousse

- Possibilité, probabilité d'un fait, d'un événement considéré comme un mal ou un dommage.
- Danger inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé.
- Fait de s'engager dans une action qui pourrait apporter un avantage, mais qui comporte l'éventualité d'un danger.
- Préjudice, sinistre éventuel que les compagnies d'assurance garantissent moyennant le paiement d'une prime. (LAROUSSE, 2014)

#### ❖ Définition du risque selon ISO 31000

Selon la norme ISO 31000, le risque est "l'effet d'incertitude sur l'atteinte des objectifs", et en effet est un écart positif ou négatif de ce qui est prévu. (ISO 31000, 2009)

#### ❖ Définition du risque selon l'ICH Q9

"The combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm"

Autrement dit : le risque est la combinaison de la probabilité de survenue d'un dommage et la gravité de ce préjudice. D'après cette définition, on peut ajouter deux autres caractéristiques à la notion du risque :

- L'occurrence d'apparition du risque.
- La gravité de survenue des préjudices.

On ajoute aussi la notion « d'incertitude » qui signifie que l'apparition du risque est une probabilité, autrement dit qu'il peut y avoir la survenue du risque, mais pas nécessairement.

Donc la notion de risque est expliquée par 4 paramètres :

- L'incertitude d'apparition et la gravité des conséquences.
- La gravité.
- La fréquence ou l'occurrence.
- Le danger.

De ce fait, l'évaluation du risque en industrie pharmaceutique est primordiale, et permet d'améliorer la qualité des produits qui ont un effet direct sur la santé de l'individu.

#### ❖ Définition du danger

Le danger est un élément qui constitue une menace, un risque pour quelque chose (situation, condition ou pratique) ou pour quelqu'un (patient). C'est donc, une situation suivie par un « malheur », ou qui expose à une perte, ou à un dommage. (MALLET, 2015)

De ce fait, il ne peut pas y avoir de risque si la notion de danger est absente. Le danger doit obligatoirement agir sur une cible. (Figure N°3)

D'après cette définition, on constate qu'il y a une relation étroite entre « le risque » et « le danger », comme la montre la figure suivante :



## **I.2. Exposition**

On parle d'exposition, quand il s'agit du contact entre le danger et une personne, pouvant dès lors entraîner un dommage. Le risque est donc la probabilité que quelqu'un soit atteint par un danger. (MALLET, 2015)

## **I.3. Principe de précaution**

Selon le dictionnaire Larousse 2014, le terme « Précaution » signifie :

- Disposition, mesure, pour éviter ; prévenir un mal, un risque, un danger éventuel.
- Prévoyance qui fait prendre cette disposition.
- Prudence, circonspection nécessaire pour éviter un mal : Agir avec précaution.

Un « Principe de précaution », signifie aussi : l'éviction d'une situation donnée à cause d'un manque d'informations.

Donc le principe de précaution est l'inverse de l'analyse de risque. Le principe de précaution est un principe valable dans le cas où on ne sait pas, tandis que dans l'analyse de risque on essaye de comprendre, d'analyser, de découper et de savoir de quoi on parle. (LAROUSSE, 2014) (MALLET, 2015)

## **I.4. Prise de risque**

Il s'agit toujours d'un écart entre un comportement observé et un comportement attendu, que ce dernier soit défini par un référentiel (norme, bonne pratique, mode opératoire prescrit...) ou la représentation que l'observateur en a. Cet écart est considéré comme un facteur potentiel d'accident, attribut essentiel qui est sans doute à l'origine de variantes terminologiques plus ou moins synonymes : imprudence, négligence ou imprévoyance.

On distingue néanmoins la "dérive" qui est aussi un écart, mais en l'occurrence plus fréquente quoique moins critique, c'est-à-dire augmentant peu le risque d'accident. Il faut encore noter que la prise de risque traduit parfois une absence, "un manquement" (ne pas mettre ses gants par exemple) souvent invoqué dans les comptes rendus d'accidents. (MALLET, 2015)

## **I.5. Management du risque**

« Management du risque » ou également « Gestion du risque », est une démarche qui permet l'appréciation d'une situation donnée, afin d'identifier un risque (en présence d'éléments du risque), dont le but principal est : l'Amélioration continue.

L'analyse et le management du risque, ne substituent pas les exigences réglementaires : AMM et BPF, car les bonnes pratiques sont suivies même dans les situations où le risque est infime (Le risque zéro n'existe pas). (MALLET, 2015)

## II. Classement des risques

La classification des risques dans l'entreprise, se fait selon plusieurs facteurs, et qui sont :

- Selon le degré de gravité des résultats : majeur, mineur, critique ; également : risque négatif ou positif.
- Selon la nature du danger et de ses conséquences : physique, chimique, nucléaire.
- Selon le macro-environnement : risques naturels, technologiques, sociétaux, politiques, environnementaux, etc.
- Selon le domaine analysé : industriel, risque des transports, tourisme, sport (risque sportif), bancaire, financier, risques réglementaires, etc.

On peut dire également que la classification des risques dépend de deux facteurs, qui sont :

- La gravité (degré de dangerosité).
- La fréquence.

Donc une entreprise pharmaceutique, en commercialisant un médicament, prend des risques qui peuvent être positifs ou négatifs tels que l'apparition d'effets secondaires.

## III. Différents types de risques possibles en industrie pharmaceutique

- ⊕ Risque lié à la sécurité, qualité, efficacité.
- ⊕ Risque particulier (locaux, produits).
- ⊕ Risque de contamination microbienne.
- ⊕ Risque de contamination croisée.
- ⊕ Risque d'omission.
- ⊕ Risque de confusion.
- ⊕ Risque d'interaction.
- ⊖ Risque de mélange.
- ⊖ Risque de substitution.
- ⊖ Risque de dégradation.
- ⊖ Risque de mal vaillance. (MALLET, 2015)

## IV. Management du risque

### IV.1. Principes de la gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité est basée sur les principes suivants :

- L'évaluation du risque qualité est fondée sur les connaissances scientifiques et liée étroitement à la protection du patient.
- La gestion du risque qualité devrait être dynamique, itérative et sensible au changement.
- Le niveau d'effort, formalisme et de documentation doit être proportionné au niveau du risque.
- La capacité de développement et d'amélioration continue devrait être intégrée dans le processus de QRM. (ICH Q9, 2005) (BROOKS, 2011) (WHO, 2013)



La figure précédente représente un modèle de gestion du risque qualité définie selon ICH Q9. D'autres modèles de gestion de risque peuvent être utilisés, car il n'est pas toujours nécessaire de suivre une méthode formelle pour la gestion de ce risque. L'usage d'un processus informel dans la gestion du risque peut être acceptable.

Les décisions peuvent intervenir à n'importe quel moment du procédé. La décision consiste à revenir à l'étape précédente afin de collecter toutes les informations complémentaires, pour ajuster le modèle utilisé, ou même pour clore le procédé de gestion du risque. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

### **IV.3. Acteurs de la gestion du risque qualité**

Les activités de gestion du risque qualité sont généralement prises en charge par des équipes pluridisciplinaires. Ces équipes devraient faire appel à des experts dans différents domaines (par exemple, service qualité, ingénierie, opérations de production, etc.). Ainsi qu'aux personnes compétentes en matière de gestion du risque qualité. (ICH Q9, 2005) (WHO, 2013) (HAMMOUMI, 2014)

### **IV.4. Mise en place d'un processus de gestion du risque qualité**

La gestion du risque qualité se déroule de manière systématique, afin de : coordonner, faciliter et améliorer la prise de décision qui se base sur des connaissances scientifiques, en relation avec le risque.

La gestion du risque qualité se fait en suivant des étapes qui regroupent les éléments ci-dessous :

- a. Cerner le problème et/ou la question ainsi que toutes les hypothèses pertinentes en relation avec le risque.
- b. Réunir les informations contextuelles et/ou les données sur le danger potentiel, le dommage ou l'impact potentiel sur la santé humaine et animale, utile à l'évaluation du risque.
- c. Mettre en place un responsable, ainsi que toutes les ressources nécessaires.
- d. Préciser le calendrier, les modèles de rapport et le niveau de prise de décision adapté au processus de gestion du risque potentiel. (ICH Q9, 2005)

#### **IV.4.1. Appréciation du risque**

L'appréciation du risque permet l'identification du danger, puis analyser et évaluer les risques associés à l'exposition à ces dangers. C'est une étape qui consiste à décrire le problème ou la question donnée avec plus de précision et de détail. Une fois le risque identifié, on pourra choisir l'un des outils adéquats pour traiter ce risque.

Les trois questions suivantes, permettent de bien définir le risque ainsi que de l'évaluer :

- Qu'est-ce qui peut aller de travers ?
- Quelle est la probabilité pour que cela se produise ?
- Quelles sont les conséquences ?

## **A. Identification du risque**

Constitue la base des étapes du processus de gestion du risque. Cette étape se base sur l'utilisation systématique de l'information qui peut inclure : les données historiques, l'analyse théorique, les opinions de personnes bien informées, et les préoccupations des parties prenantes ; et elle a pour but d'identifier les dangers qui se rattachent à la question ou problème en relation avec le risque.

La question qui convient à l'identification du risque est : « Qu'est-ce qui peut aller de travers ? »

## **B. Analyse du risque**

C'est une évaluation du risque liée à l'identification. L'analyse du risque permet l'estimation du risque lié aux dangers identifiés, à l'aide de certains outils de la gestion du risque. L'analyse du risque peut être qualitative ou quantitative, et combine la probabilité de survenue d'un dommage avec son degré de gravité. Les questions qui conviennent à cette étape, sont : «Quelle est la probabilité pour que cela se produise ? » et « Quelles sont les conséquences ? »

## **C. Evaluation du risque**

Compare le risque identifié et analysé à des critères de risque donnés. Elle tient compte des données recueillies lors des trois questions fondamentales. La fiabilité de ces données est très importante, car elle détermine la qualité des résultats. (ICH Q9, 2005) (S.BROOKS, 2011)

Les différentes étapes impliquées dans l'appréciation du risque sont :

### **Étape 1 : Collecter et organiser les informations**

- Recueillir les informations importantes, passant en revue des références appropriées et identifiant des hypothèses.
- Classer les informations en catégories par des outils appropriés.
- Définir les limites de l'application de la gestion du risque qualité.

### **Étape 2 : formuler la question des risques**

C'est le point de départ d'application du QRM (gestion du risque qualité), la déclaration de haut niveau décrivant la question et le but pour la conduite de l'application du QRM y compris les facteurs de risque, la portée de la question et des limites ou des contraintes connexes.

### **Étape 3 : Choisir les outils adéquats**

- Méthodes de base de facilitation de la gestion des risques (organigrammes, fiches de contrôle, etc.).
- Analyse des Modes de défaillance, de leurs effets et de leur Criticité (AMDEC).
- Arbre de défaillances.
- Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP).
- Analyse des dangers et d'exploitabilité (HAZOP).
- Analyse préliminaire des dangers.
- Classement des risques et filtrage.
- Outils statistiques complémentaires.

#### **Étape 4 : Identifier les facteurs de risques et les dangers connexes**

Un risque est un échec qui pourrait causer le mal potentiel au patient. Une fois que les risques sont identifiés, ils peuvent alors être classés par catégorie dans un des cinq secteurs : opérateur, environnement, système, réactifs ou spécimen. Ces catégories faciliteront plus tard l'identification des types de contrôles nécessaires pour réduire le risque non désiré.

#### **Étape 5 : Définir les composants du risque et leurs échelles**

Risque = Fréquence X Détectabilité X Gravité

Où,

- La gravité est le caractère critique du produit.
- La fréquence représente la complexité du site.
- La détection est selon l'historique de l'audit.

#### **Étape 6 : Évaluer le risque pour chaque danger**

C'est l'étape de décision du nombre de fois qu'un échec se produira.

#### **Étape 7 : Déterminer l'acceptabilité des risques**

Une fois que les risques sont assignés, la prochaine étape est de regarder la sévérité et la probabilité du mal pour déterminer si les risques sont acceptables.

#### **Étape 8 : Déterminer le seuil d'action**

Le niveau ou la valeur au-dessus de laquelle une action sera mise en place, et en-dessous de laquelle cette dernière n'aura pas lieu.

#### **Étape 9 : Appliquer les outils**

L'application des outils d'analyse du risque qualité, permet d'analyser les risques détaillés et de quantifier ces risques en utilisant les échelles de gravité, la probabilité et la détection afin de fournir un score de risque.

#### **IV.4.2. Maitrise du risque**

C'est l'étape au cours de laquelle la prise de décision vise à diminuer et/ou accepter les risques ; donc l'objectif de la maitrise du risque est de rendre le risque à un niveau acceptable. Les efforts fournis et la documentation utilisée lors de ce processus dépendent directement du niveau du risque identifié. Les décideurs peuvent utiliser des processus différents, tels que l'analyse « coût/bénéfice », pour apercevoir le niveau optimal de maitrise du risque. (ICH Q9, 2005)

Les questions posées au cours du contrôle du risque sont :

- 1) Est-ce que le risque a dépassé le niveau acceptable ?
- 2) Que peut-on faire pour réduire ou éliminer le risque ?
- 3) Quel est le juste équilibre entre « avantages », « risques » et « ressources » ?

4) La maîtrise du risque génère-t-elle de nouveaux risques ?

#### ❖ Réduction du risque

Est une étape applicable quand le risque dépasse le niveau spécifique (niveau acceptable). La réduction du risque peut générer de nouveaux risques, ou augmenter le niveau des risques déjà existants.

Les mesures/actions à prendre sont :

- Diminuer la gravité : est le fait d'arrêter l'échec avant d'arriver à des conséquences importantes.
- Diminuer la probabilité d'occurrence : est une action qui vise à inspecter les défauts sur le lot.
- Augmenter la détection : du manuel à l'automatique.
- Appliquer de nouveau l'outil prenant en compte les mesures d'atténuation.
- Déterminer si les mesures d'atténuation/actions ont introduit de nouveaux risques.

#### ❖ Acceptation du risque

C'est une décision prise pour l'acceptation d'un risque. L'acceptation du risque peut être formelle pour un risque résiduel ou peut être une décision passive dans laquelle les risques résiduels ne sont pas précisés.

Parfois même les meilleures pratiques de gestion de risque, ne peuvent pas éliminer complètement le risque. Dans ce cas, il est possible d'adapter une stratégie de gestion du risque qualité afin de rendre le risque à un niveau spécifié « acceptable ». Ce niveau acceptable dépend de plusieurs paramètres et doit être décidé au cas par cas.

#### IV.4.3. Communication du risque

La communication du risque signifie le partage de l'information concernant « le risque » et « la gestion du risque », à n'importe quelle étape de la gestion du risque. (ICH Q9, 2005)

La communication peut inclure des parties intéressantes :

- Régulateurs et industrie.
- Industrie et patient.

L'information peut inclure plusieurs paramètres sur le risque, comme : la nature, la forme, la probabilité, la sévérité, l'acceptabilité, le contrôle, le traitement de la détectabilité du risque ou d'autres paramètres liés au risque. La communication est effectuée pour chaque acceptation du risque.

Une communication formelle doit présenter les résultantes à l'évaluation de chacun des risques.

La communication doit être complète et documentée :

- Nature du risque.
- Probabilité d'occurrence.

- Sévérité.
- Niveau d'acceptabilité établi.
- Détectabilité.
- Correction et mode de contrôle.

#### **IV.4.4. Revue du risque**

La revue du risque devrait être un élément permanent dans les processus de gestion de la qualité. Le mécanisme d'examen ou de surveillance des événements doit être mis en œuvre.

Les résultats du processus de gestion du risque doivent être examinés pour prendre en compte de nouvelles connaissances et expériences. Une fois un processus de gestion du risque qualité a été initié, il doit continuer à être utilisé pour des événements qui pourraient avoir une incidence sur la décision initiale de la gestion du risque qualité que ces événements sont planifiés (par exemple : des résultats d'examen de produit, d'inspections, d'audits, de contrôle de changement) ou non planifiés (par exemple : cause première des investigations, de rappel d'échec). (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

### **V. Application de la gestion du risque qualité dans l'industrie pharmaceutique**

Ces applications sont données pour illustrer les différentes utilisations possibles de la gestion du risque qualité par les industriels et les autorités réglementaires. (ICH Q9, 2005) (CDER, 2006)

#### **V.1. Intégration de la gestion du risque qualité dans les systèmes qualité**

- ❖ Documentation, par exemple : examen des exigences réglementaires actuelles ainsi que la vérification des règles et des procédures existantes en envisageant leur révision.
- ❖ Formation et connaissances, par exemple : déterminer le besoin en termes de formation initiale et continue et mettre en évidence la formation l'expérience et les habitudes de travail du personnel.
- ❖ Défauts qualité, par exemple : identifier, évaluer et communiquer sur l'impact qualité d'un défaut potentiel, d'une réclamation, d'une anomalie, d'une enquête, d'un résultat analytique hors spécifications.
- ❖ Audit / Inspection, par exemple : définir la fréquence et le champ des audits.
- ❖ Revue périodique, par exemple : Sélectionner, évaluer et interpréter les tendances issues des données collectées lors de la revue -qualité des produits.
- ❖ Gestion du changement / Maîtrise du changement par anticipation :

Déterminer les actions nécessaires à la mise en œuvre d'un changement, par exemple : contrôles supplémentaires, requalification, revalidation ou communication avec les autorités compétentes.

- ❖ Amélioration continue, par exemple : amélioration continue des procédés tout au long du cycle de vie du produit. (ICH Q9, 2005) (CDER, 2006)

#### **V.2. Intégration de la gestion du risque qualité par les autorités compétentes**

Le management du risque qualité, développé à la fois par les industriels et le corps réglementaire pour :

- Évaluer l'importance de défauts qualité, de rappels potentiels, et de remarques au cours des inspections.
- Déterminer l'opportunité et le type de suivi administratif ou réglementaire d'une inspection. (ICH Q9, 2005) (CDER, 2006)

### **V.3. Intégration de la gestion du risque qualité dans le développement**

Le management du risque Qualité doit être intégré très tôt dans le développement, par exemple pour :

- Renforcer la connaissance d'un médicament au travers d'un large éventail de spécifications (granulométrie, teneur en eau, fluidité), et de paramètres du procédé.
- Établir les spécifications appropriées, identifier les paramètres critiques des procédés et établir les contrôles en cours de fabrication. (ICH Q9, 2005) (CDER, 2006)

### **V.4. La gestion du risque qualité pour les locaux, équipements et utilités**

Le management des risques qualité lié aux moyens permet l'évaluation des besoins matériels, que ce soit en phase de conception ou en routine :

- ❖ Conception des locaux et équipements, par exemple : des flux de matières et personnel, de la maîtrise de la contamination, des mesures de lutte contre les nuisibles, de la prévention des contaminations croisées, des types d'équipements, de l'utilisation de zones d'atmosphère contrôlée ou d'isolateurs, des locaux ou équipements dédiés ou isolés.
- ❖ Hygiène des locaux, par exemple :
  - Protéger les produits des dangers environnementaux, y compris des dangers chimiques, microbiologiques et physiques.
  - Protéger l'environnement des dangers liés au produit fabriqué.
- ❖ Qualification des locaux, du matériel, et des utilités, par exemple :

-Déterminer les champs et l'étendue de la qualification des locaux, des bâtiments et des équipements de production et/ou instruments de laboratoire (en incluant les méthodes d'étalonnage).

-Validation du nettoyage des équipements et contrôle de l'environnement.

- ❖ Systèmes informatisés et automates : sélectionner le modèle de matériel et de logiciel informatique (par exemple : module, structure, tolérance aux défaillances).
- ❖ Déterminer l'étendue de la validation, par exemple :

-Identification des paramètres de performance critique.

- détermination des besoins et du modèle.(ICH Q9, 2005) (CDER, 2006)

### **V.5. Intégration de la gestion du risque qualité pour l'évaluation et l'agrément des fournisseurs et des sous-traitants**

Fournir une évaluation détaillée des fournisseurs et des sous-traitants, par exemple pour :

- ❖ Les matières premières : estimer les différents risques qualité possibles liés à la variabilité des matières premières.
- ❖ L'utilisation des matières : déterminer la possibilité d'utiliser des matières en quarantaine et l'opportunité des retraitements ou de réutiliser des produits retournés.
- ❖ Stockage, logistique et distribution :

-Évaluer les dispositions prises pour les conditions de transport et de stockage des médicaments.

-Déterminer les conséquences possibles sur la qualité d'un médicament d'une déficience des conditions de stockage ou de transport.(ICH Q9, 2005) (CDER, 2006)

## **V.6. Intégration de la gestion du risque qualité dans la production**

- ❖ Validation :

-Identifier le champ et l'étendue des activités de vérification, de qualification et de validation.

-Déterminer les actions de suivi nécessaires (par exemple : échantillonnage, surveillance et revalidation).

- ❖ Planification des productions : déterminer une planification appropriée de la production.(ICH Q9, 2005) (CDER, 2006)

## **V.7. Intégration de la gestion du risque qualité dans les laboratoires de contrôle et pour les essais de stabilité**

- ❖ Résultats analytiques « hors spécifications » : Déterminer l'origine d'un résultat analytique hors spécifications et les actions correctives nécessaires.
- ❖ Date de recontrôle / date de péremption : Évaluer les fréquences de recontrôle des matières premières, excipients et produits intermédiaires en fonction de leurs conditions de stockage.(ICH Q9, 2005) (CDER, 2006)

## **V.8. Intégration de la gestion du risque qualité pour le conditionnement et l'étiquetage**

- ❖ Conception des conditionnements : concevoir le conditionnement secondaire pour protéger le produit dans son conditionnement primaire (par exemple : pour garantir l'inviolabilité du produit, et la lisibilité de l'étiquette).
- ❖ Système de fermeture du récipient : déterminer les paramètres clés permettant de choisir un système de fermeture du récipient.
- ❖ Contrôle des étiquettes : concevoir les procédures de contrôle des étiquettes pour prévenir le risque de confusion entre les étiquettes de différents produits ou entre les différentes versions d'une même étiquette.(ICH Q9, 2005) (CDER, 2006)

# Chapitre IV : Évaluation du risque qualité et outils d'analyse du risque qualité

## I. Évaluation du risque qualité

### I.1. Eléments de l'évaluation du risque qualité

L'évaluation du risque qualité indique des critères qui sont utilisés dans la procédure de la gestion du risque qualité, par exemple : nombre de niveaux adoptés, nom utilisé par le site pour chaque niveau, et la description du niveau.

Les critères devraient être spécifiés pour :

- Probabilité et fréquence d'exposition.
- Gravité.
- Détectabilité (si elle est adoptée).

Ces trois critères permettent pour certains outils le calcul de la criticité.

Le choix du nombre de niveaux pour chaque critère peut être pair ou impair ; la décision revient au groupe de travail.

Il est préférable que le nombre de niveaux d'évaluation soit pair pour éviter le compromis moyen systématique sur une note centrale (exemple : éviter les plages telles que 1 à 5, car la note 3 aura tendance à être adoptée trop souvent au titre du compromis).(MALLET, 2015) (CRTA, 2013)(V Vijayakumar Reddy, 2014)

#### I.1.1. Évaluation de la fréquence d'exposition

Il est important de comprendre qu'on évalue ici la fréquence de l'exposition et non la fréquence des accidents ou incidents.

La fréquence est généralement évaluée sur 4 niveaux :

Fréquence	Note	Définition
Très faible	1	Défaillance rare < 1/an
Faible	2	Possible < 1/trimestre
Moyenne	3	Fréquente 1/mois
Importante	4	Très fréquente 1/semaine

Il faut proposer un système de mesure de notation permettant d'affecter un risque à une catégorie. Deux systèmes peuvent être utilisés :

- ❖ Fréquence en nombre d'occurrences.
- ❖ Fréquence en durée d'exposition.(MALLET, 2015) (CRTA, 2013)

#### I.1.2. Évaluation de la gravité

La gravité est généralement évaluée sur 4 niveaux :

Niveau de gravité	Note	Définition
Mineur	1	Pas d'incidence sur le produit
Significatif	2	Incidence possible pour le produit
Moyen	3	Production de petits défauts
Majeur	4	Défauts graves

Il faut proposer un système de mesure permettant d'affecter une gravité à une catégorie.

Il est clair que chaque accident peut entraîner une gravité lourde, cependant l'évaluation doit tenir compte du plus probable.(MALLET, 2015) (CRTA, 2013)

### I.1.3. Évaluation de la détectabilité

Ce critère est spécifique à la méthode AMDEC. Elle exprime l'efficacité du système permettant de détecter le problème.(MALLET, 2015) (CRTA, 2013)

Niveau de détectabilité	Note	Définition
Evident	1	Risque visible
Détectable	2	Risque facile à détecter
Pas évident	3	Risque difficile à détecter
Indétectable	4	Risque impossible à détecter

### I.1.4. Évaluation de la criticité

La criticité combine fréquence, gravité et dans certains cas la détectabilité. En général, trois niveaux de criticité sont adoptés :

Niveau 1	Risque acceptable (couleur verte)
Niveau 2	Risque moyen (couleur jaune)
Niveau 3	Risque élevé (couleur rouge)

Ce résultat doit déboucher sur un plan d'action cohérent avec le niveau identifié.

Pour obtenir les couleurs, on crée une matrice de criticité :

		Gravité			
		1	2	3	4
Fréquence	1	1	2	3	4
	2	2	4	6	8
	3	3	6	9	12
	4	4	8	12	16

Figure 1.1.4.1 : Matrice de criticité pour l'évaluation de la criticité

Risque acceptable :  $\leq 4$

Risque moyen : 5 à 11

Risque inacceptable :  $\geq 12$

Ce système a cependant l'inconvénient de forcer certaines combinaisons à une criticité mathématique qui n'est pas forcément adaptée. (MALLET, 2015) (CRTA, 2013)

## **I.2. Catégories d'évaluations du risque qualité**

L'évaluation du risque peut être classée par catégorie comme : évaluation des risques inductive (on part des causes pour identifier les effets), l'évaluation des risques déductive (on part des effets pour remonter aux causes), ou les deux.

- L'évaluation des risques inductive : est prospective et considère les activités prévues. Cette approche essaye de prévoir le risque d'une manière proactive. Des exemples d'événements où cela est approprié incluent le transfert de la conception à la production, échelle supérieure de la production, de changement de matériaux ou processus, ou un mouvement de la ligne de l'installation ou de la production.
- L'évaluation des risques déductive permet d'identifier la cause des questions de qualité pour réduire des risques associés. (A. Hamid MOLLAH, 2013)

## **II. Outils d'analyse du risque qualité**

Un outil d'analyse/évaluation des risques est un moyen dont les objectifs sont d'identifier les dangers, d'analyser et d'évaluer le risque. Une fois que les risques sont identifiés, le contrôle du risque est employé pour réduire le risque ou pour gérer ce dernier à des niveaux acceptables.

Pour déterminer l'outil approprié d'analyse du risque, il est nécessaire d'avoir une description bien définie du risque.

Il existe divers outils de gestion du risque qui peuvent être utilisés pour le processus de gestion du risque ; ces outils peuvent être arrangés dans trois catégories :

- 1) Outils d'analyse/évaluation de risque.
- 2) Outils de base de facilitation.
- 3) Outils de prise de décision et outils statistiques.

Le tableau suivant liste de nombreux outils de gestion du risque qualité communs. Cette liste ne doit pas être considérée comme liste exhaustive d'outils disponibles, l'objectif est de discuter les outils qui sont les plus utilisés en industrie pharmaceutique :

OUTIL DE GESTION DU RISQUE	DESCRIPTION / ATTRIBUTS	APPLICATIONS POTENTIELLES
<b>Outils de base</b>		
<p><b>Analyse de diagramme</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Organigrammes</li> <li>• Formulaire de vérification</li> <li>• Cartographie de processus</li> <li>• Diagramme de cause à effet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Techniques simples qui sont couramment utilisées pour recueillir/organiser les données, structurer la gestion du risque et faciliter la prise de décision</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Compilation des observations, des tendances, ou d'autres informations empiriques pour soutenir une variété de déviations moins complexes, les réclamations, les défauts, ou d'autres circonstances.</li> </ul>
<p><b>Classement et filtration des risques</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Méthodes pour comparer et classer les risques.</li> <li>▪ Implique typiquement l'évaluation de divers multiples facteurs qualitatifs et quantitatifs pour chaque risque, des facteurs de pondération et des scores de risque.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hiérarchiser les domaines d'exploitation / audit des sites / évaluation.</li> <li>▪ Utile pour des situations où les risques et les conséquences sous-jacentes sont divers et difficiles à comparer en utilisant un seul outil.</li> </ul>
<b>Outils avancés</b>		
<p><b>Arbre des défaillances</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Méthode utilisée pour identifier toutes les causes fondamentales d'un échec ou d'un problème assumé.</li> <li>▪ Utilisé pour évaluer les défaillances d'un sous-système / système un par un, mais peut combiner plusieurs causes de défaillance en identifiant les chaînes causales.</li> <li>▪ Elle se fonde fortement sur la compréhension complète du processus pour identifier les facteurs de causalité.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enquêter les réclamations du produit.</li> <li>▪ Évaluer les déviations.</li> </ul>
<p><b>Analyse de risque et d'opérabilité (HAZOP)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suppose que les événements de risque sont causés par des déviations par rapport à la conception et les intentions d'exploitation.</li> <li>▪ Emploie une technique systématique pour aider à identifier les déviations potentielles par rapport à l'utilisation normale ou à l'intention de conception.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Appliquée aux procédés de fabrication, aux installations, et aux équipements.</li> <li>▪ Couramment utilisée pour évaluer les risques de sécurité des procédés.</li> </ul>

<p><b>Analyse du risque et contrôle des points critiques (HACCP)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Identifie et met en œuvre des contrôles de processus qui empêchent de manière cohérente et efficace les conditions de danger de se produire.</li> <li>▪ Approche ascendante qui considère comment prévenir les risques de l'occurrence et/ou de la propagation.</li> <li>▪ Met l'accent sur la force de contrôles préventifs plutôt que sur la capacité de détection.</li> <li>▪ Assume (suppose) que la compréhension globale du processus et que les paramètres critiques du procédé (CPP) ont été définis avant de lancer l'évaluation. L'Outil s'assure que les paramètres critiques du procédé seront atteints.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Meilleure (mieux) pour les applications préventives plutôt que réactives.</li> <li>▪ Grand précurseur ou complément pour la validation des procédés.</li> <li>▪ Évaluation de l'efficacité des CPP et la capacité de les exécuter constamment (uniformément) pour tout processus.</li> </ul>
<p><b>Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Évalue les modes de défaillance potentiels des processus et l'effet probable sur les résultats et/ou la performance du produit.</li> <li>▪ Une fois les modes de défaillance sont connus, des actions de réduction du risque peuvent être appliquées pour éliminer, réduire ou contrôler les défaillances potentielles.</li> <li>▪ Dépend fortement de la bonne compréhension du produit, du procédé et/ou de l'installation en cours d'évaluation.</li> <li>▪ Le résultat est un "score de risque" relatif pour chaque mode de défaillance.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Évalue les installations et équipements, analyse les processus de fabrication pour identifier les étapes à haut risque / paramètres critiques.</li> </ul>

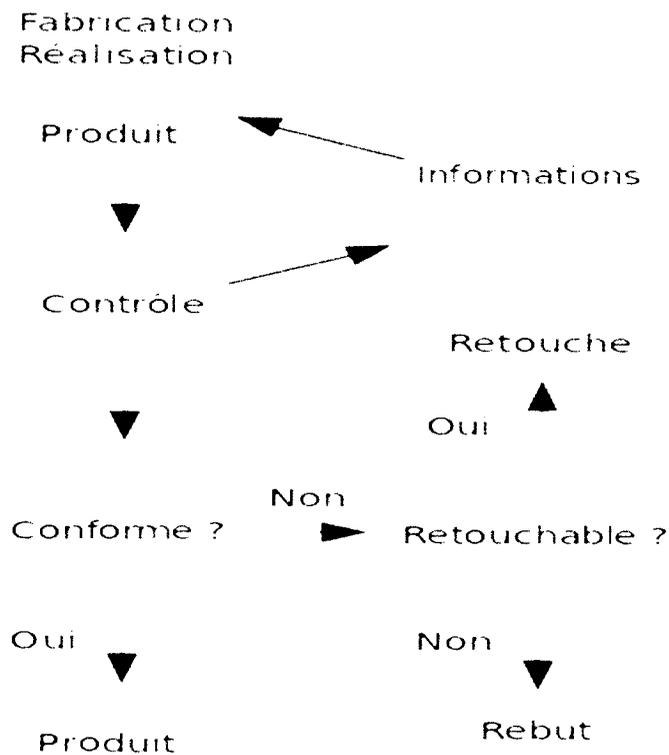
## II.1. Méthodes de base de facilitation de gestion des risques

Il existe diverses méthodes pour la gestion du risque qualité parmi elles des techniques simples, qui servent à structurer la gestion des risques en organisant des données et en facilitant la prise de décision. Ces méthodes sont :

- ✓ Logigrammes (flowcharts).
- ✓ Formulaire de vérification (check-sheets).
- ✓ Cartographie de processus (process mapping).
- ✓ Diagrammes de cause à effet. (Diagramme d'Ishikawa ou en arête de poisson).

### 1) Logigramme

Est une « arborescence » de questions et réponses. Le logigramme est aussi synonyme d'organigramme et peut avoir plusieurs aspects. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)



## 2) Formulaire de vérification

Comme son nom l'indique, c'est un formulaire qui donne des informations complémentaires. L'information est présente dans un format clair efficace et ce formulaire peut être accompli avec une simple énumération des articles. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

## 3) Cartographie de processus

C'est un outil de base qui permet d'avoir une meilleure connaissance des procédés afin d'accéder à l'analyse du risque.

Domaines potentiels d'utilisation(s)/résultats :

- Fournit la compréhension, l'interprétation et l'analyse systématique des processus complexes et les risques associés.
- Constitue un pré-requis pour l'utilisation de certains autres outils.
- Permet une meilleure compréhension du fonctionnement par le personnel.
- Facilite le pilotage global de l'organisme.
- Facilite l'intégration des nouveaux collaborateurs.
- Met en évidence la finalité des activités et l'implication nécessaire de tous. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

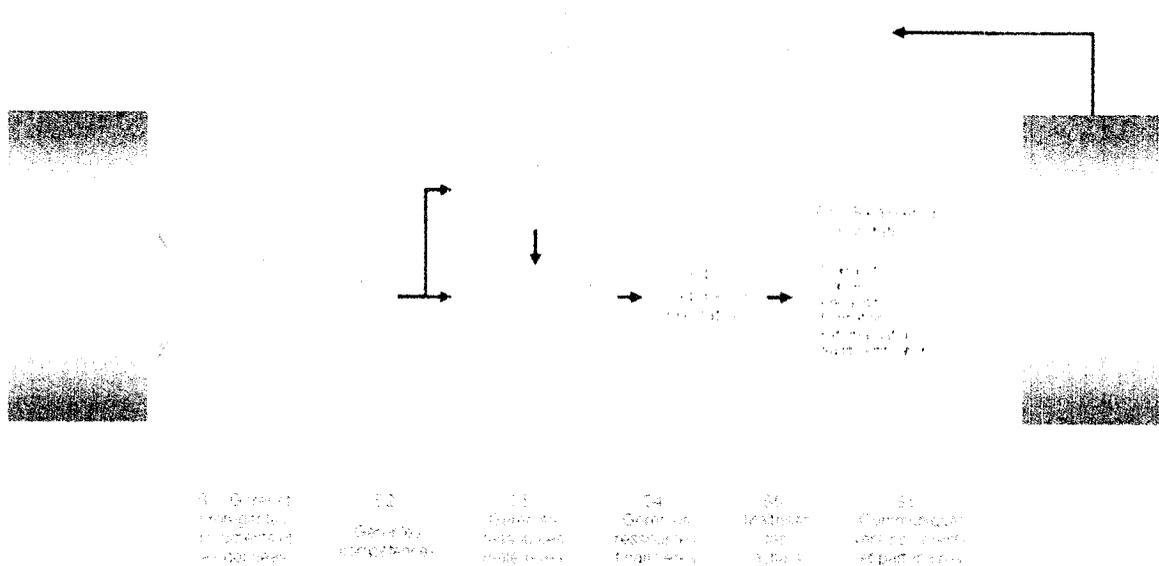


Figure 1. Méthode de résolution de problème par Ishikawa (Mallet, 2015)

#### 4) Diagramme cause à effet

Le diagramme cause à effet est un outil qui s'intéresse à l'identification de toutes les causes possibles d'un effet connu. La représentation des causes et des effets est sous forme de diagramme, dit : Diagramme d'Ishikawa ou 5M. Cette méthode limite l'oubli de toutes les causes et fournit les éléments nécessaires pour arriver aux mesures correctives appropriées.

Cette approche nécessite un groupe de travail pluridisciplinaire, dont chaque membre doit y participer par son point de vue, afin de réaliser la méthode du brainstorming qui est primordiale. La démarche adoptée par le groupe a pour but de cerner toutes les causes possibles d'un problème donné. (MALLET, 2015)

Déroulement du diagramme d'Ishikawa :

**Étape 1 :** Définir clairement le problème

Placer une flèche horizontale, pointée vers le problème.

**Étape 2 :** Classifier les causes recherchées en grandes familles

- Matière : matière première, fourniture, pièces, ensemble, qualité, etc.
- Matériel : équipement, maintenance, etc. Recense les causes qui ont pour origine les supports techniques et les produits utilisés.
- Main d'œuvre : motivation, formation, expérience, etc. Elle a un impact direct ou indirect sur la qualité.
- Milieu : paramètres environnementaux, poussière, localisation, aménagement, etc.
- Méthode : instructions, procédures, modes opératoires utilisés, etc.

On peut ajouter aux 5M deux critères supplémentaires (Management et Moyens financiers) pour obtenir les 7M.

### Étape 3 :Flèches secondaires

Ces flèches secondaires correspondent au nombre de familles de causes identifiées. Il faut les raccorder à la flèche horizontale. Chaque flèche identifie une des familles de causes potentielles.

### Étape 4 :Mini-flèches

Les causes rattachées à chacune des familles sont inscrites sur des mini-flèches.

### Étape 5 :Finalisation

Cette étape consiste à rechercher parmi les causes potentielles les causes réelles du problème, afin d'agir dessus, pour les corriger en proposant des solutions.(Luxinnovation, 2008)

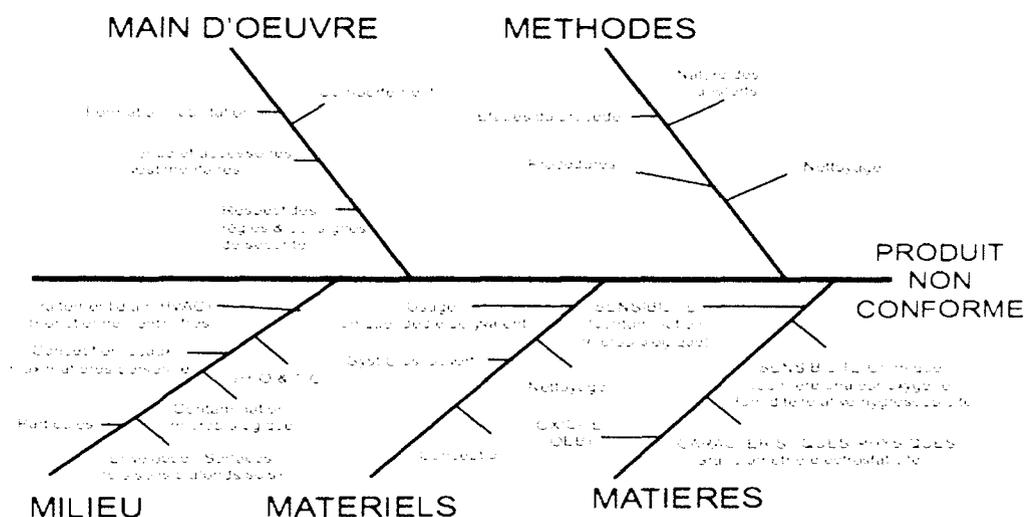


Figure 1.10 : Analyse de causes (5M)

## II.2. Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)

C'est un outil inductif et qualitatif, qui vise à identifier les problèmes possibles pour se protéger des incidents. Il permet de retenir, éliminer, contenir ou maîtriser les défaillances des procédés qui atteignent le produit.

Cet outil, s'intéresse aux : locaux, équipements et opérations de fabrication et permet de décomposer l'analyse de processus complexes en plusieurs étapes maîtrisables. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

### Principe

L'AMDE est une méthode d'analyse de la fiabilité d'un système. Elle s'appuie sur trois types de démarches : inductive, qualitative et exhaustive. C'est une étape qui précède obligatoirement l'AMDEC, et ceci est justifié par les raisons suivantes :

- La notion de criticité vient compléter l'AMDE pour donner : AMDEC.
- La réalisation de l'AMDE est obligatoire, tandis que l'analyse de la criticité n'est pas toujours réalisable. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

### Avantages

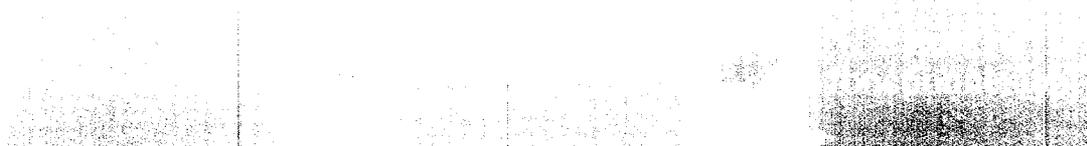
- Améliore la qualité, fiabilité et sécurité d'un produit, permettant une meilleure satisfaction des consommateurs.
- Améliore le rendement de la production, ainsi que l'image de l'entreprise et la compétitivité.
- Réduit le temps de développement du système et du cout.
- Identifie précocement et élimine des modes de défaillance potentiels.
- Met l'accent sur la prévention des problèmes.
- Favorise le travail d'équipe et l'échange d'idées. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

### Limite

Il se peut que cette méthode ne soit pas en mesure de découvrir les modes de défaillance complexes impliquant de multiples défaillances dans un sous-système. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

## II.3. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)

L'AMDEC est l'abréviation de « Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité ». C'est une méthode d'analyse inductive et qualitative de la fiabilité d'un système, elle se base sur la revue méthodique de ses actions, qui permet de prévoir les risques d'apparition de défaillances, d'évaluer leurs conséquences et de rechercher leurs causes.



L'AMDEC est également une méthode qui permet de donner une cotation aux différents risques pour pouvoir les classer par la suite selon leurs degrés de criticité. Cette cotation se fait par le calcul du « RPN », ou appelé aussi « RiskPriorityNumber » :

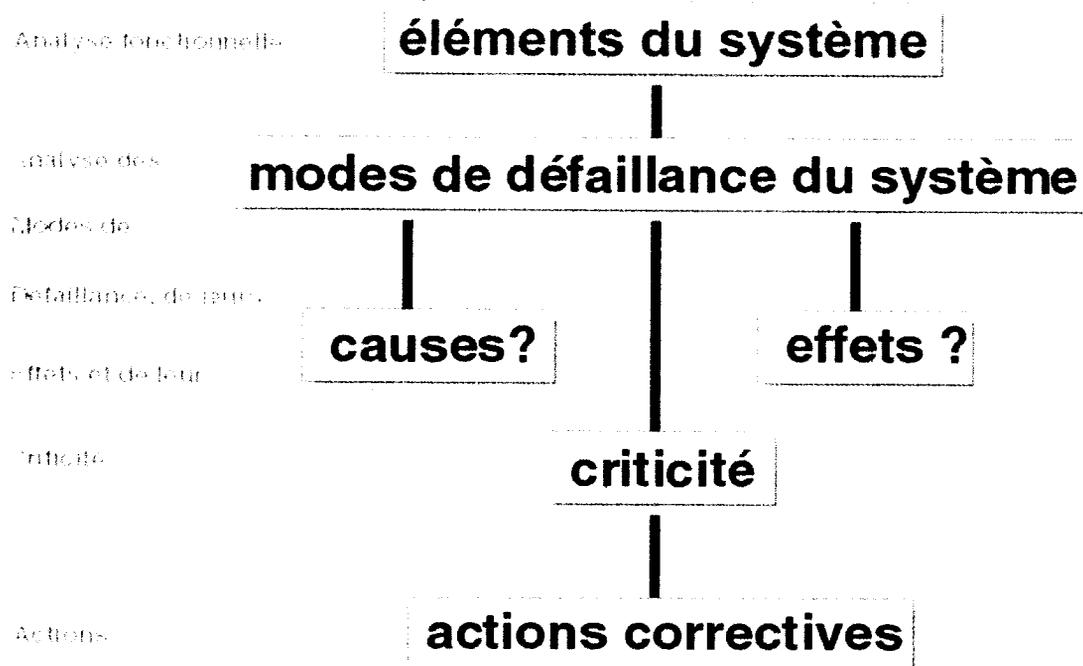
$$\text{RPN} = \text{G} \times \text{F} \times \text{ND}$$

G=gravité. F=fréquence. ND=défectabilité.

De ce fait, la méthode AMDEC agit dans un but préventif afin de minimiser les risques. (ICH Q9, 2005) (CRTA, 2014) (ERIC MATAIS, 2004) (MALLET, 2015)

### II.3.1. Démarche d'une étude AMDEC

- **Initialisation de l'étude** : système à analyser, objectifs à atteindre, groupe de travail, planning des réunions et supports de travail.
- **Décomposition fonctionnelle** : découpage du système, identification des fonctions en sous-ensembles et identification des fonctions des éléments.
- **Analyse AMDEC** : identification des modes de défaillance, recherche des causes, recherche des effets et énumération des détections.
- **Synthèse de l'étude** : hiérarchisation des défaillances, liste des points critiques et recommandations. (ICH Q9, 2005) (CRTA, 2014) (ERIC MATAIS, 2004) (MALLET, 2015)



Le but de l'AMDEC est d'améliorer la qualité et la mise en œuvre des 03 principes fondamentaux en permanence. Ces principes sont :

- Engagement de la direction.
- Adhésion de tout le personnel.
- Amélioration rationnelle de la qualité.

Les deux premiers principes débouchent sur la mobilisation du personnel de l'entreprise. Une fois ces derniers mobilisés, le 3<sup>e</sup> principe leur apporte des armes et outils pour agir. (ICH Q9, 2005) (CRTA, 2014) (ERIC MATAIS, 2004) (MALLET, 2015)

#### Avantages

- Profit obtenu est beaucoup plus grand lorsque le coût en temps et en ressources est négligeable pour exécuter l'analyse.

- Très efficace par la mise en commun de l'expérience et de la compétence de chaque participant du groupe de travail.(ICH Q9, 2005) (CRTA, 2014) (ERIC MATAIS, 2004) (MALLET, 2015)

### **Inconvénients**

- Lourdeur d'application, car sa réalisation exige un travail souvent important et fastidieux.
- Gravité parfois difficile à évaluer, et pose des problèmes quand il s'agit de sécurité.
- Méthode réalisable que par un personnel expérimenté.(ICH Q9, 2005) (CRTA, 2014) (ERIC MATAIS, 2004) (MALLET, 2015)

### **Domaines d'application**

L'AMDEC est utilisée pour tous les systèmes ayant des objectifs de fiabilité et/ou de sécurité qui leur sont assignés. L'analyse peut porter sur un procédé, un produit, une machine ou un système.

L'analyse AMDEC s'intéresse en premier lieu à la qualité du produit, en identifiant hâtivement tous les points critiques afin d'apporter les modifications nécessaires pour l'amélioration de la qualité. Cependant, toute machine et tout produit doivent être validés, avec contrôle minutieux de tout le procédé de fabrication et obtenir des produits de qualité.(ICH Q9, 2005) (CRTA, 2014) (ERIC MATAIS, 2004) (MALLET, 2015)

## **II.4. Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)**

HACCP est un système d'analyse des dangers et de maîtrise des points critiques, ou en anglais « Hazard Analysis and Critical Control Point ». C'est une technique à visée sanitaire élaborée par la NASA (National Aeronautics and Space Administration) qui voulait éliminer tous dangers bactériologiques, chimiques et physiques, et qui était utilisée longtemps comme outil de management de sécurité alimentaire. C'est une méthode qui agit beaucoup plus par prévention que par correction, dont les principes sont de nos jours appliqués dans plusieurs domaines, tels que : l'aviation, l'industrie automobile, chimique ainsi que l'industrie pharmaceutique.

HACCP est un outil systématique, proactif et préventif pour assurer la qualité, la fiabilité et la sécurité du produit. C'est une approche structurée qui applique des principes techniques et scientifiques pour analyser, évaluer, prévenir et maîtriser le risque ou les conséquences défavorables des risques dus à la conception, au développement, à la production, et à l'utilisation des produits. C'est un outil d'analyse qui s'intéresse au produit et au processus pour identifier les points critiques de contrôle (CCP). C'est également une méthode monomaniaque, qui s'intéresse à l'analyse d'un seul risque, et qui reste applicable en amont de la validation. (ICH Q9, 2005) (WHO, 2003) (MALLET, 2015)

La méthode HACCP est basée sur 7 principes et généralement mise en œuvre en 12 phases.

### **Principes de la méthode HACCP**

- Effectuer une analyse du risque.
- Identifier les points critiques pour la maîtrise (CCP).
- Établir des seuils critiques.
- Établir un système de surveillance permettant de maîtriser les CCP.

- Établir les mesures correctives à prendre lorsque la surveillance indique qu'un CCP donné n'est pas maîtrisé.
- Établir des procédures pour la vérification y compris des essais et des procédures supplémentaires pour confirmer que le système HACCP fonctionne de manière efficace.
- Élaborer de la documentation sur toutes les procédures et rapport relatif à l'application de ces principes. (ICH Q9, 2005) (WHO, 2003) (MALLET, 2015)

### Étapes de la méthode HACCP

La figure ci-dessous démontre les étapes de la méthode HACCP :

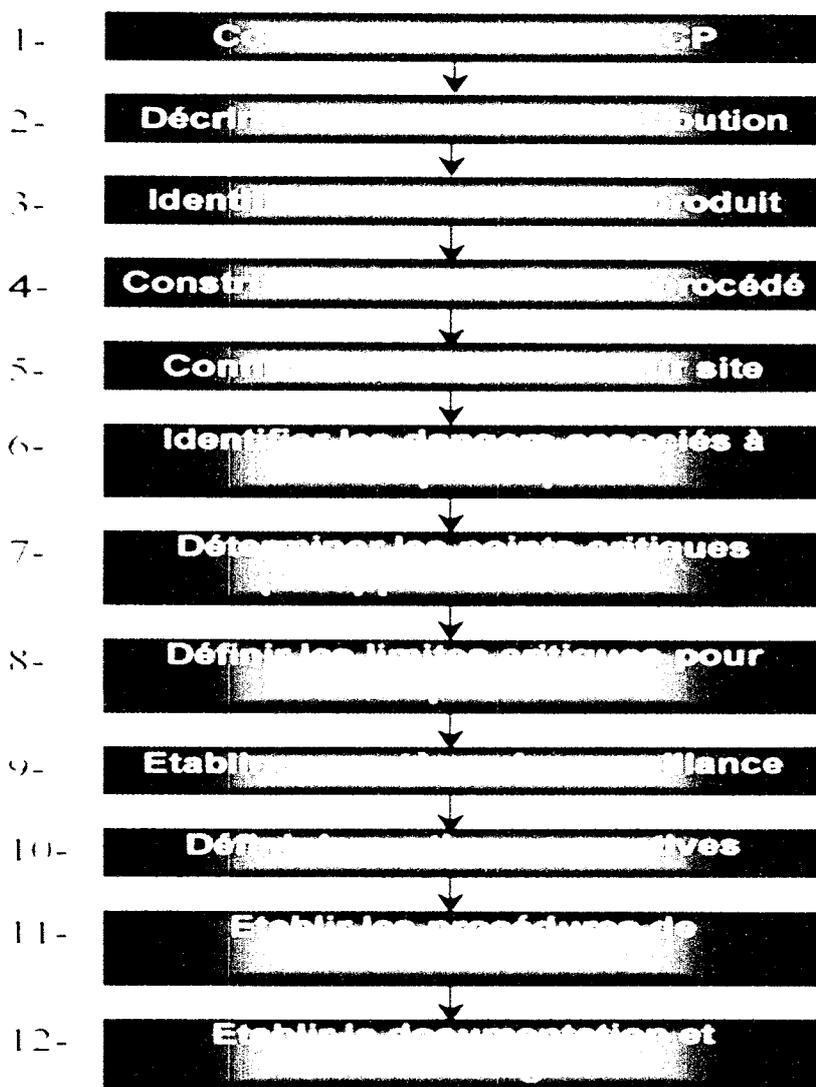


Figure 1.2. Les 12 étapes de la méthode HACCP

- Processus de gestion structuré et efficace qui fournit des preuves documentées pour le contrôle de qualité ainsi que pour l'identification et réduction des risques.
- Meilleur contrôle des risques tout au long du processus plutôt que de compter sur l'inspection finale du produit.

- Identification et contrôle des risques introduits par les actions humaines au point d'introduction ou ultérieurement.
- Permet un travail d'équipe dans des groupes fonctionnels transversaux.
- Utilise des principes très semblables en qualification et validation.
- Les points de contrôle critique sont similaires aux paramètres critiques du procédé. (ICH Q9, 2005) (WHO, 2003) (MALLET, 2015)

### **Inconvénients**

- Doit être combinée avec un autre outil pour quantifier le risque (ex. AMDEC, outils statistiques).
- Ne correspond pas aux processus complexes.
- Système qui détecte les risques identifiés et les maîtrise dès leur apparition, mais ne garantit pas la suppression de toutes les erreurs de la production (le risque zéro n'existe pas).(ICH Q9, 2005) (WHO, 2003) (MALLET, 2015)

## **II.5. Analyse de risque et d'opérabilité (HAZOP)**

HAZOP est un acronyme de termes : Hazard (danger) et Operability (fonctionnement). C'est une méthode d'analyse inductive, qualitative, structurée et systématique qui s'intéresse à la conception et aux spécifications du processus, de la procédure ou du système, avec examen systématique à l'aide de mots clés appropriés. Elle s'intéresse aux dérives potentielles (dangers) des installations de procédés industriels en vue de déterminer les causes et les conséquences.

Cet outil permet de décomposer un système en sous-ensembles « nœuds », puis l'usage de mots clés qui permettent l'identification des déviations. Les déviations sont examinées par des équipes pluridisciplinaires en se basant sur le principe du « brainstorming » ou « remue-méninges » afin d'éliminer les causes en priorité ou pour réduire voir éliminer les conséquences potentielles pour l'ensemble du système.

Selon la norme CEI : 61882, le tableau N° 2 donne des exemples de mots clés couramment utilisés qui sont liés aux paramètres importants pour le procédé et qui permettent de générer de manière systématique les dérives à considérer.

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

## Usage

La technique HAZOP a été initialement développée pour analyser les systèmes de processus chimiques, mais a été étendue dans d'autres types de systèmes et opérations complexes. Il s'agit notamment des systèmes mécaniques et électroniques, des procédures et des systèmes logiciels.

Dans l'industrie pharmaceutique, HAZOP permet d'évaluer les dangers en termes de sécurité concernant le procédé de fabrication, d'installation et d'équipement. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

## Avantages

- Examine systématiquement et soigneusement un système, un processus ou une procédure.
- Met en œuvre des actions pour le traitement des risques.
- S'applique sur une large gamme de systèmes, de processus et de procédures.
- Méthodologie systématique et complète qui est basée sur le remue-méninge. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

## Inconvénients

- Pas assez de moyens pour évaluer les risques impliquant les interactions entre les différentes parties d'un système ou processus.
- Pas de classement des risques.

- Pas d'évaluation de l'efficacité des contrôles existants ou proposés, d'où nécessité d'interface avec autres outils de gestion des risques.
- Une analyse détaillée peut être très chronophage, couteuse et nécessite un haut niveau de documentation sur le système / processus et les spécifications de la procédure.
- Le processus s'appuie fortement sur l'expertise des concepteurs qui trouvent difficile la détection des problèmes dans leurs conceptions. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

## II.6. Analyse préliminaire des risques (PHA)

L'analyse préliminaire des risques ou « Preliminary Hazard Analysis » est une méthode d'origine américaine, qui permet l'identification et l'évaluation des dangers au stade de la conception d'une installation ou projet basé sur l'expérience. C'est une méthode qui ne nécessite pas des connaissances approfondies et détaillées de l'installation étudiée.

Le but de l'usage de cette approche est d'établir des moyens et mesures correctives afin de mieux maîtriser ou éliminer les situations dangereuses et accidents potentiels mis en évidence d'après une base d'expérience acquise. Elle est surtout intéressante lors des premières étapes du cycle de vie des nouveaux systèmes pour lesquels on ne peut pas s'appuyer sur l'expérience. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

La démarche PHA est représentée par la figure suivante :

1. Sélection du système / fonction à étudier
2. Choix d'équipement produit pour ce système ou fonction à étudier
3. Considération d'une première situation de danger
4. Envisager toutes les causes et conséquences possibles
5. Identifier des barrières de sécurité existantes sur l'installation pour un enchaînement cause situation de danger conséquences
6. Propositions d'amélioration si risque estimé inacceptable
7. Etablir un nouvel enchaînement cause situation de danger-conséquences pour la même situation de danger puis retour au point 5
8. Si tous les enchaînements sont étudiés, envisager une nouvelle situation de danger pour le même équipement et retour au point 4
9. Lorsque toutes les situations de danger sont passées en revue pour l'équipement considéré, retenir un nouvel équipement et retourner au point 3
10. Si tous les équipements sont examinés, retenir un nouveau système ou fonction et retour au point 2

## **Principe**

Méthode qui vise à identifier les éléments dangereux (substances, équipements, opérations dangereuses) en fonction d'une installation étudiée. PHA a pour objectif d'évaluer et hiérarchiser les risques ainsi que la détermination des causes et conséquences de chaque situation de danger identifié, afin d'apporter des mesures pour l'amélioration et la réduction des risques qu'il faudra prévoir. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

## **Avantages**

- Permet un examen rapide des situations dangereuses, et la prise en compte des risques très tôt dans le cycle de vie du système.
- Économique en termes de temps passé.
- Ne nécessite pas un niveau de description détaillé du système.
- Peut être utilisée lorsqu'il y a peu d'informations. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

## **Inconvénients**

- Ne permet pas de décrire finement les enchainements qui conduisent à un accident majeur (Système complexe).
- Nécessite l'utilisation ultérieure d'AMDEC, HAZOP ou arbre de défaillance.
- Un PHA ne fournit que des informations préliminaires; Il n'est pas exhaustif, pas plus qu'il ne fournit des informations détaillées sur les risques et comment ils peuvent mieux être évités. (ICH Q9, 2005) (MALET, 2015)

## **Usage**

Il est le plus souvent effectué tôt dans le développement d'un projet quand il y a peu d'informations sur les détails de conception ou des procédures d'exploitation et peut souvent être un précurseur pour poursuivre des études ou de fournir des informations pour la spécification de la conception d'un système. Il peut également être utile lors de l'analyse des systèmes existants pour hiérarchiser les dangers et les risques pour une analyse ultérieure ou lorsque les circonstances empêchent une technique plus vaste d'être utilisée. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

## **II.7. Arbre de défaillances (FTA)**

Arbre de défaillances ou « Fault Tree Analysis » est une technique pour l'identification et l'analyse des facteurs (causes) qui peuvent contribuer dans l'apparition d'un effet non souhaité (événement). Ces facteurs sont identifiés de manière déductive et organisés de manière logique, représentés par une arborescence qui démontre la relation entre l'effet et les différentes causes. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

## **Principe**

FTA est une approche systématique qui vise à identifier les causes clés d'une défaillance, par une démarche simple qui se fait en trois étapes, dans le but de proposer des mesures préventives. La démarche consiste à : recueillir les informations nécessaires, dessiner l'arbre des causes et proposer les mesures préventives. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

## Avantages

L'analyse par arbre de défaillance est la plus couramment utilisée dans le cadre d'études de fiabilité, de disponibilité ou de sécurité des systèmes. Elle présente en effet un certain nombre d'avantages non négligeables par rapport aux autres méthodes, à savoir :

- Outil efficace pour évaluer l'impact de facteurs multiples sur un problème donné. Ex. : enquêtes sur les réclamations ou dérives.
- Permet deux modes d'exploitation : qualitatif et quantitatif.
- Son aspect graphique constitue un moyen efficace de représentation de la logique combinaison des défaillances. C'est un excellent support de dialogue pour des équipes pluridisciplinaires.
- Le processus de construction de l'arbre est basé sur une méthode déductive qui permet à l'analyste de se focaliser uniquement sur les événements contribuant à l'apparition de l'événement redouté. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

## Inconvénients

L'utilisation de l'arbre de défaillance devient inefficace ou difficilement applicable lorsque les caractéristiques suivantes apparaissent :

- L'arbre de défaillance ne rend pas compte de l'aspect temporel des événements (Arbre imposé dans lequel les événements doivent se produire).
- La taille de l'arbre n'est pas une limite en soi. Néanmoins dès qu'elle augmente de manière significative, l'arbre doit être divisé en sous-arbres, et la lisibilité ainsi que la compréhension du modèle deviennent alors plus difficiles. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

## II.8. Classement des risques

C'est un outil d'analyse de risque qui se base sur des facteurs quantitatifs et qualitatifs dans l'évaluation du risque. Cette approche permet de scinder le risque en : « plusieurs composantes élémentaires » décrivant les aspects du risque, ensuite chaque « ligne » du risque sera chiffrée et pondérée en cas de nécessité.

Le classement des risques se fait par « ordre de priorité » suite à la réalisation d'un « score » pour chaque risque, de manière à démarrer du risque le plus important pour arriver au risque le moins important.

En conséquence, cette « méthode combinatoire » est utile quand le classement des risques est difficile à établir par un seul outil.

Le classement du risque permet de combiner les facteurs de risque en un seul « score de risque » qui par la suite nous permettra de comparer, prioriser et classer les différents risques. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

## Usage

- Utile pour donner la priorité à des sites de fabrication pour l'inspection/vérification par les régulateurs ou l'industrie.
- Méthode utile quand c'est difficile de traiter et comparer les risques par un seul outil.
- Utile quand le risque nécessite une évaluation quantitative et qualitative à la fois. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

## Avantages

- Accepte un haut degré de complexité.
- Flexible pour tout type de risque et peut inclure multiples facteurs de risque.
- Peut être utilisé avec une variété de critères quantitatifs et qualitatifs d'évaluation. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

## Inconvénients

- Peut nécessiter un effort important dans l'établissement de facteurs de risque et les critères d'évaluation.
- Peut nécessiter un effort important dans la dégradation des risques dans de nombreux composants.
- Les résultats peuvent être difficiles à corréliser directement avec les risques absolus. (ICH Q9, 2005) (MALLET, 2015)

## II.9. Outils statistiques complémentaires

Il s'agit de « systèmes » de représentation très simples de données de base issues d'un procédé. Ces outils peuvent servir d'aide et de support à la gestion du risque qualité.

Les outils statistiques permettent :

- Une estimation efficace des données.
- Une aide à la détermination de l'importance des données et fiabiliser la prise de décision.
- Une évaluation rapide et pragmatique des données.

La liste suivante regroupe les principaux outils statistiques :

- ❖ Cartes de contrôle (control charts), exemple :
  - Cartes de contrôle pour acceptation (Acceptance control charts).
  - Cartes de contrôle avec moyennes arithmétiques et limites d'alerte (control charts with arithmetic average and warning limits).

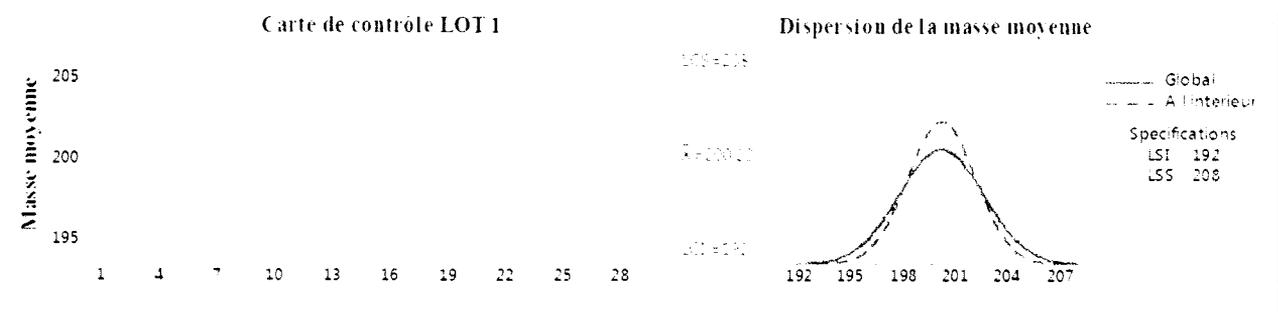


Figure 1.1.1 : Carte de contrôle et dispersion de la masse moyenne

- ❖ Plan d'expériences (Design of Experiments DOE).
- ❖ Histogrammes.
- ❖ Diagrammes de PARETO (Histograms and PARETO charts).
- ❖ Analyse de capacité des procédés (ProcessCapabilityCharts). (MALLET, 2015)

### Diagramme de PARETO

Le diagramme de Pareto est un moyen simple pour classer les phénomènes par ordre d'importance. C'est un histogramme dont les plus grandes colonnes sont conventionnellement à gauche et vont en décroissance vers la droite. Une ligne de cumul indique l'importance relative des colonnes.

Selon la loi de PARETO, ou loi des « 80/20 », les effets négatifs ou positifs ne sont souvent pas proportionnels à leurs causes. Cela signifie que certaines causes engendrent un nombre plus élevé de dysfonctionnements. Selon PARETO, la maîtrise de 20% des causes permettrait de résoudre 80% des dysfonctionnements. La hiérarchisation des causes a pour objet de détecter les causes les plus importantes pour s'y attaquer en priorité.

Elle se fait également en groupe avec les acteurs du processus, car la définition et la priorisation des actions à mettre en place en dépendent. Le plan d'action doit recueillir l'adhésion de tous, pour pouvoir être mis en œuvre efficacement.

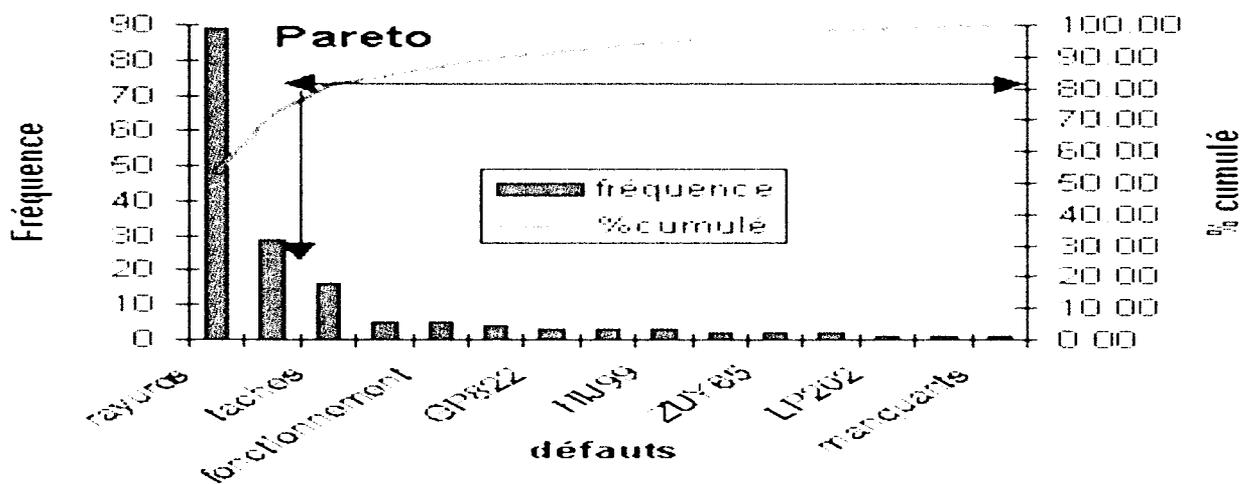


Figure 1.1.2 : Diagramme de Pareto

## **II.10.BRAINSTORMING**

### **Principe**

Le brainstorming ou « remue-méninge », est une méthode de recueil d'idées au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire, dont le but est de rechercher les causes et/ou les solutions d'un problème donné. Elle est donc particulièrement utile pour identifier les risques de nouvelle technologie, où il n'existe aucune donnée ou lorsque de nouvelles solutions aux problèmes sont nécessaires. (ICH Q9, 2005) (MALLETT, 2015) (Catherine S.D, 2012)

### **Avantage**

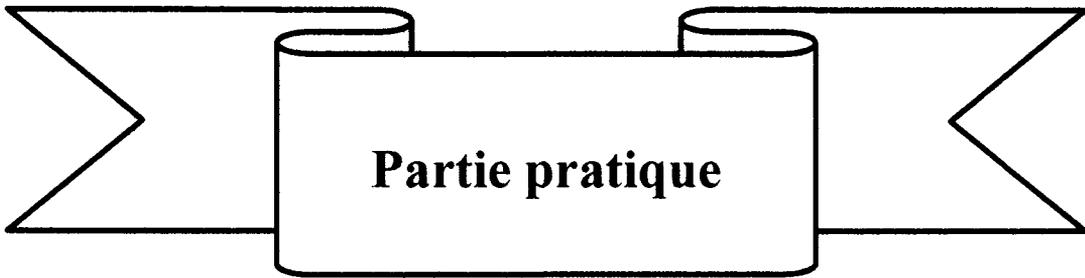
- Méthode facile à mettre en place, qui met l'accent sur l'imagination et la communication entre les participants afin d'identifier de nouveaux risques possibles.

### **Inconvénients**

- Manque de compétence et de connaissance chez les participants.
- Méthode peu structurée qui peut rencontrer des difficultés lors de l'identification de tous les risques potentiels.
- Parfois, des idées précieuses passent inaperçues alors que d'autres dominant la discussion. Cela peut être surmonté par brainstorming informatique, en utilisant un forum de discussion ou technique du groupe nominal.

### **Usage**

Le brainstorming peut être utilisé en conjonction avec d'autres méthodes d'évaluation des risques ou peut rester seul comme une technique pour encourager la pensée imaginative à tout stade du processus de gestion des risques et à n'importe quel stade du cycle de vie d'un système. Il peut être utilisé pour des discussions de haut niveau où les problèmes sont identifiés, pour un examen plus approfondi ou à un niveau détaillé pour des problèmes particuliers.



**Partie pratique**

## **I. Problématique**

L'industrie pharmaceutique en Algérie a connu un grand essor dans les domaines du développement et de la fabrication des médicaments génériques.

À l'instar des entreprises dans le monde, les industriels pharmaceutiques Algériens sont également confrontés à des problèmes de maîtrise de bonnes pratiques de fabrication, d'où l'importance de l'évaluation du risque afin d'améliorer la qualité des produits destinés au patient. La problématique qui se pose est : est-ce que l'évaluation du risque qualité est réellement appliquée au sein de l'industrie Algérienne ? Est-ce que celle-ci est en adéquation avec ce qui est exigé dans les recommandations internationales ?

## **II. Objectif**

Durant notre stage au niveau de l'industrie pharmaceutique du médicament générique, nous avons remarqué que les opérateurs rencontraient régulièrement des anomalies qui les incitaient à dévier de leurs procédures habituelles en initiant des fiches de déviation pour chaque anomalie constatée.

Le but de notre projet est d'initier une analyse de risque sur un cas réel au sein de l'industrie Algérienne du médicament générique, en utilisant les outils scientifiques adéquats tels que décrits dans la partie 3 des BPF2014, afin d'apporter des axes d'améliorations documentées à leurs pratiques et ce, dans un objectif de prévention des problèmes qui pourraient survenir, et permettre ainsi une démarche prospective d'amélioration continue telle qu'exigée dans le chapitre 1 des BPF.

## **III. Matériels et méthodes**

### **III.1. Terrain de stage**

L'étude pratique de notre projet de fin d'études s'est déroulée au niveau de tous les départements d'une société pharmaceutique mixte Algéro- Jordano-Saoudienne « EL KENDI », qui se trouve dans le pôle pharmaceutique de la nouvelle ville de Sidi Abdellah (Zéralda).

### **III.2. Approche pratique de production chez EL KENDI**

#### **❖ Présentation de l'usine**

EL KENDI est une société de production des médicaments génériques, située en Algérie à Sidi Abdallah (Zéralda), qui a été construite sur des fonds Jordano-Saoudiens. Elle fait partie du groupe MS Pharma qui est représenté par : EL KENDI, UPM et MS Pharma Iraq.

EL KENDI investit en Algérie en construisant une usine qui marque ses débuts vers la fin de l'année 2008. Elle renferme trois lignes de production, représentées par : les formes sèches, les formes semi-solides et les formes liquides.

De nos jours, cette usine de production assure plus de 100 produits pour satisfaire le marché Algérien en produits appartenant à des classes thérapeutiques diverses.

L'usine EL KENDI reçoit l'agrément des plans par l'US FDA (Food and Drug Administration) concernant sa conformité aux exigences des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication).



### **III.3. Gestion du risque au niveau d'EL KENDI**

Habituellement lors de la production, les opérateurs sont confrontés à divers obstacles, comme un arrêt temporaire de la Centrale de traitement d'air (CTA), une absence d'un opérateur, absence d'un étiquetage, coupure d'électricité, contamination croisée (mix-up), etc. Ce qui les oblige à initier une nouvelle procédure. Cette procédure est « la gestion des déviations », en réalisant un nouveau dossier, appelé : « rapport de déviation ».

#### **III.3.1. Qu'est-ce qu'une déviation ?**

La déviation est un système qui fait face aux incidents dus à une non-satisfaction d'une exigence ou un non-respect d'une procédure (instructions), pouvant affecter la qualité du produit, du dosage, de la sécurité, de l'identité et de la pureté.

Description d'une procédure de déviation :

## Création de la déviation

Investigation

Gestion des CAPA

Revue d'efficacité

Clôture de la déviation

### III.3.2. Types de déviations

- Produit-Process.
- Document technique.
- Matière première.
- Maintenance.
- Articles de conditionnement.
- Système informatique.

### III.3.3. Classification des déviations

#### ❖ Déviation critique

Déviations affectant l'efficacité du produit ou la sécurité du patient, ex. : erreur d'étiquetage (différents dosages ou différents produits), vide de ligne incorrect (risque de contamination croisée), ou le risque d'une mauvaise utilisation du produit est élevé.

#### ❖ Déviation majeure

Déviations ne mettant pas en danger la sécurité du patient, mais affectent la qualité du produit (numéro de lot erroné), altération physique de l'article de conditionnement primaire pouvant causer la dégradation du produit, mauvaise fermeture des boîtes, ou tout autre défaut du produit qui est susceptible de conduire à une plainte du client.

#### ❖ Déviation mineure

Toute autre déviation non définie, par exemple : défaut d'impression des articles de conditionnement, erreur de réconciliation, etc.

### **III.3.4. Différentes déviations rencontrées au sein d'EL KENDI**

- Time frame : ou « durée limite », c'est un délai ou période de stockage bien fixés, des matières premières pesées, des produits intermédiaires et des produits en vrac pour chaque étape du processus de fabrication afin d'assurer que les lots sont passés à l'étape suivante de production avant d'atteindre la période de réévaluation dans le cas où il n'est pas passé à l'étape suivante au temps voulu. Exemple : Time frame relatif à un comprimé nu, Time frame relatif aux composants de la solution de pelliculage...etc.
- Process : est l'ensemble des étapes à suivre dans la fabrication d'un produit. Les déviations les plus fréquentes au cours d'un process sont :
  - Dosage hors norme pour le mélange avant lubrification.
  - Réduction de la taille d'un lot.
- Rendement de l'étape de compression.
- Logistique/Planification, ex. :
  - Utilisation de version obsolète de notice.
  - Utilisation d'une version d'étuis différente à celle mentionnée sur l'ordre de conditionnement (OC).
- Attributs qualité
- Équipement
- Locaux
- Matières premières

### **III.3.5. Étude d'une déviation**

#### **III.3.5.1. Description du cas**

Il s'agit d'un résultat OOS lors d'un procédé de fabrication du produit : Cétirizine Dihydrochlorure comprimé pelliculé.

Défaillance : le dosage du principe actif est hors normes.

Départements associés sont : Production des formes sèches- LCQ- Magasin- Pesée

Type de déviation : Produit-Processus.

#### **III.3.5.2. Approche pratique d'EL KENDI**

Le traitement d'une déviation au sein d'EL KENDI est divisé en six sections, et qui sont les suivantes :

##### **❖ Section A : Initialisation de la déviation**

Une fois la déviation découverte, l'initiateur de la déviation doit :

- Entreprendre le rapport de déviation pour donner une description détaillée du dosage hors normes de la cétirizine dihydrochlorure et attacher au document associé. Les résultats du dosage de différents échantillons prélevés à différents niveaux du lot sont dans le tableau suivant :

**Annexe 1 : Déclaration de conformité des résultats de la vérification**

Nom du produit		X		
Spécifications	Cetirizine dihydrochloride	90,0% - 110,0%		
Numéro de lot		3		
		Résultats %	Résultats% du rejet du lot au milieu2, fond1 et fond2	Résultats % de redilution du milieu2, fond1 et fond2
Description		Cetirizine dihydrochloride	Cetirizine dihydrochloride	Cetirizine dihydrochloride
Haut	1	92.1		
	2	90.5		
	3	94.7		
Milieu	1	93.8		
	2	<b>84.7</b>	<b>85.0</b>	<b>85.9</b>
	3	91.2		
Fond	1	<b>89.2</b>	<b>89.1</b>	<b>90.0</b>
	2	<b>85.7</b>	<b>86.7</b>	<b>87.9</b>
	3	93.7		
	Concentration moyenne	90.0		
	Concentration minimum	84.7		
	Concentration maximum	94.7		
	Std.Dev	3.3		
	% RSD	3.6		

- Clôturer la section A et transmettre le Rapport de Déviation au coordinateur de cette déviation parmi le personnel de l'Assurance Qualité.

Le coordinateur de déviation doit :

- ↳ Attribuer un numéro de référence au Rapport de Déviation selon le système de numérotation procéduré.

❖ **Section B** : Identifier les causes de la déviation

Le coordinateur de déviation en collaboration avec l'initiateur et le responsable du département de production des formes sèches devraient enquêter sur les différentes causes du dosage hors normes selon la méthode des 5M (DIAGRAMME D'ISHIKAWA) :

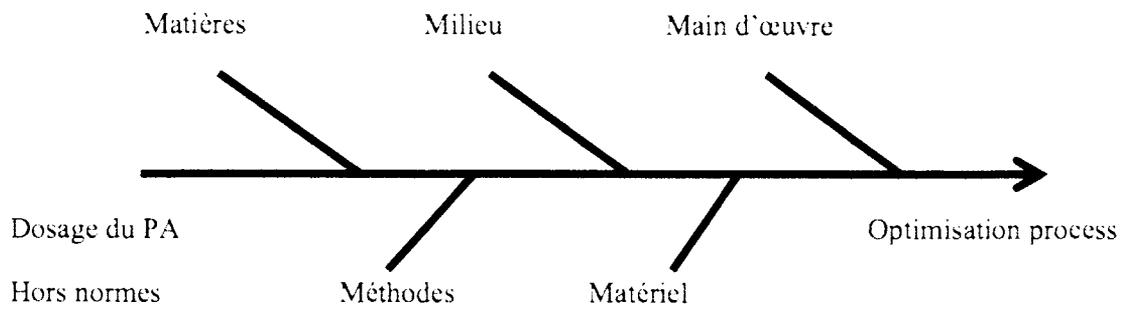


Figure 1 : Logigramme des causes de l'anomalie

**a. Milieu**

Tableau 1 : Paramètres du milieu de production

	Lot 01	Lot 02	Lot 03	Lot 04
Humidité :	52%	46%	58%	60%
Température :	21°C	22°C	21°C	22°C
Mélange à sec				
Limite humidité $\leq 80$				
Limite T° : 17-25 °C				
Local	1	1	1	1

L'ensemble du processus s'est déroulé dans un environnement contrôlé.

Conclusion : La T° et HR sont conformes, donc le milieu n'est pas mis en cause pour cette déviation.

**b. Matériel**

Les équipements utilisés lors des étapes de pesée et fabrication sont les mêmes pour tous les lots et sont qualifiés et en parfait état de marche. Aucun problème n'a été détecté lors du déroulement du processus.

Conclusion : Le matériel n'est pas mis en cause dans cette anomalie.

**c. Main d'œuvre**

Le personnel est bien formé sur l'ensemble des instructions nécessaires pour la fabrication de ces lots.

Conclusion : La main d'œuvre n'est pas mise en cause.

**d. Méthode**

Logigramme des étapes de fabrication et contrôles en cour :

# Mélange à sec

## Compression

## Pelliculage

*Annexe 2 - Logigramme de la méthode de validation de la méthode*

La méthode est conforme par rapport au logigramme du processus prédéfini dans le dossier de lot.

Conclusion : La méthode n'est pas mise en cause dans cette déviation.

### e. Matière

Les matières premières utilisées lors de la fabrication de ce lot sont conformes et libérées par le QC , leur comparaison avec les matières utilisées dans les lots validés précédemment est détaillée dans le tableau ci-dessous :

*Annexe 2 - Logigramme de la méthode de validation de la méthode*

RM Code	RM Description	01	02	03	04	Fabricant	Fournisseur
A0049.01	Cetirizine dihydrochloride Poudre BP	Idem				Le même	
E0009.01	Simethicone emulsion 30USP	Idem				Le même	
E0012.01	Colloidal silicon dioxide aerosil 200USP	Idem				Le même	
E0015.01	Hydroxypropyl Methyl cellulose E5	Idem				X	Y
E0017.01	Talc USP	Idem				Le même	
E0018.01	Titanium dioxide USP	Idem				X	Y

E0019.01	Povidone K30 USP	Idem				X	Y
E0020.01	Magnesium Stearate USP	Idem				X	Y
E0063.01	Avicel PH 102	Idem				X	Y
E0078.01	CrosProvidone Ou Polyplasdone	Idem				Le même	
E0139.01	Polyethylene Glycol 400	Idem				Le même	
E0172.01	Lactose monohydrate spray dried. [EP]	180913001	180913001	170214003	170214003	X	Y

**Conclusion :** La matière est probablement mise en cause dans cette déviation, étant donné que des différences ont été remarquées pour le Lactose Monohydrate-Spray Dried.

**Conclusion finale :** Après analyse des différentes matières entrant dans la composition de ce produit, on remarque un changement de fournisseur pour le Lactose Monohydrate-Spray Dried, qui représente 59% du mélange.

Une fois cette section terminée, le coordinateur de déviation avec l'initiateur et le responsable du département concerné, devrait donner l'approbation sur la section B et soumettre le rapport de déviation au personnel du QA.

❖ **Section C :** Classification de la déviation

Le coordinateur de déviation doit classer la déviation. La classe de cette déviation est : Majeure, car elle affecte la qualité du produit en premier lieu.

❖ **Section D :** Actions correctives

Le coordinateur de déviation en collaboration avec l'initiateur et le responsable du département concerné, devraient mettre des actions correctives immédiates nécessaires, en se basant sur les résultats obtenus dans les sections précédentes, jusqu'à ce qu'une enquête approfondie soit lancée et si nécessaire qu'une solution permanente soit mise en œuvre.

Certaines étapes sont prises dans l'immédiat afin d'éviter d'autres effets néfastes, exemple : arrêt du processus de fabrication.

Les actions correctives qui ont été proposées par le département QA pour cette déviation sont :

- Arrêt du processus de fabrication.
- Contacter le département Recherches et Développement (RD).
- Après concertation avec le département RD sur les actions correctives à prendre, il a été convenu de mélanger le granulé non lubrifié à une vitesse de 12 RPM pendant 3 min.
- Préparer une Template selon la procédure SOP QA concernant les instructions mentionnées ci-dessous.

- Informer le service QA pour effectuer le prélèvement dans 9 points différents du lot en question.
- Envoyer les prélèvements au département QC pour l'analyse des 9 points.

Après analyse des échantillons les résultats ont été conformes, une étape de lubrification du mélange puis compression ont été mises en place.

Au cours du processus de compression du produit X 10mg, un collage de la poudre sur les poinçons a été remarqué, ce qui a poussé à initier une nouvelle déviation et établir les actions correctives immédiates suivantes :

- Arrêt du processus de compression pour aspect non conforme.
- Suite à la concertation avec le département RD, il a été convenu de faire une extra lubrification à raison d'ajout de 0.25% de Stéarate de Mg.
- Initier une Template portant les instructions détaillées du retraitement.
- Reprendre le processus de compression et évaluer l'aspect au moment du réglage et démarrage de la compression du lot.
- L'aspect des comprimés est conforme après retraitement.
- Pour éviter le même problème d'aspect non conforme à l'étape de compression, retraiter le lot N°04 selon les mêmes instructions du lot 03.

#### ❖ **Section E : Recommandations de l'assurance qualité**

Ces recommandations sont émises par le directeur QA, le responsable QA ou leurs délégués :

- ⊕ Suivi de la mise en œuvre des actions correctives émises.
- ⊕ Émission d'un (change contrôle) contrôle du changement par le département RD.

#### ❖ **Section F : Mesures préventives**

Le Directeur de coordination, devrait mettre des mesures préventives et les ressources nécessaires, ainsi que d'assurer un suivi des lignes directrices des actions correctives et préventives (CAPA).

S'il n'existe pas des actions correctives, le Directeur de coordination doit clôturer le Rapport de Déviation (DR).

Dans la déviation étudiée, il n'existe aucune mesure préventive. Le Paramètre de fonctionnalité du lactose est à vérifier avec le département R&D pour définir les spécifications.

#### ❖ **Clôture de la déviation**

La déviation a été clôturée par contrôle du changement pour changement de fournisseur du lactose monohydrate, car en changeant de fournisseur pour une même matière, on peut avoir un changement de paramètres physico-chimiques et de fonctionnalité. Les paramètres qui peuvent être à l'origine d'un dosage hors normes en relation avec un excipient sont : la densité et la granulométrie.

### **III.4. Application d'outils d'analyse du risque qualité pour le cas étudié**

En suivant l'approche de traitement de la déviation effectuée par l'équipe d'EL KENDI on a vu que les outils d'analyse du risque ne sont pas réellement appliqués, donc on a essayé de traiter la même déviation par les outils d'analyse du risque qualité développés précédemment (chapitre 4), pour évaluer la faisabilité et l'apport réel de ces outils sur la sécurité du patient et la qualité du produit.

#### **III.4.1. Définition de la question du risque**

Est-ce qu'un dosage hors normes dans un lot de Cétirizine Dihydrochloride peut causer un risque inacceptable pour les patients, et accessoirement, à la société ?

#### **III.4.2. Choix de l'outil d'analyse du risque qualité**

Pour notre cas on va procéder à une analyse de risque par méthode AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité. C'est une méthode prédictive ; donc nous allons imaginer les dysfonctionnements menant à un dosage hors norme au cours du procédé.

Nous avons choisi la méthode AMDEC, car nous pensons que c'est la méthode la plus appropriée. Cette méthode qualitative, quantitative, inductive et exhaustive permet de travailler en groupe afin de découper le système (procédé de fabrication), identifier les modes de défaillance de chaque composante du système, de déterminer les causes possibles d'un ou de plusieurs effets qui affectent le produit et le patient. La méthode AMDEC impose aussi de se poser les bonnes questions (quelle est la fonction de ce composant, de ce système ? Que se passe-t-il en cas de défaillance ? Existe-t-il des dispositifs de secours ?...) et d'établir une cotation du risque par calcul du RPN ainsi que de proposer des mesures préventives pour réévaluer et minimiser les risques.

Également, c'est une méthode utilisée dès la conception du produit et qui peut intervenir tout au long du processus de fabrication.

#### **III.4.3. Différentes étapes de la méthode AMDEC**

La méthode AMDEC s'inscrit dans une démarche en cinq étapes (Figure N° 19), comme dans plusieurs démarches il y a une phase préparatoire qui consiste en une collecte de données pour réaliser l'étude, la mise sur pied d'un groupe de travail, la préparation des dossiers et des tableaux.

## INITIALISATION DE L'ETUDE

## DECOMPOSITION FONCTIONNELLE

## ANALYSE DES DEFAILLANCES

## SYNTHESE DE L'ETUDE

## MISE EN ŒUVRE DU PLAN D' ACTIONS

### **A. Initialisation de l'étude**

À partir de la déviation que nous avons étudiée, il est important de se poser la question : Pourquoi ferions-nous cette étude ?

Dans notre cas, nous avons décidé de traiter cette même déviation par l'outil d'analyse du risque qualité AMDEC pour mettre en évidence l'aspect préventif qui permet un haut niveau d'assurance de la qualité des produits et la fiabilité des systèmes en industrie pharmaceutique.

#### **❖ Groupe de travail**

Durant notre pratique au niveau de l'industrie, nous avons sollicité des personnes de différents départements et qui ont essayé de nous aider à réaliser notre étude.

Notre groupe a été constitué par : deux étudiantes en pharmacie (Y.AIDJA et A.AMRANDI), une pharmacienne de l'assurance qualité, un superviseur de la production, une pharmacienne responsable de la recherche et du développement, un ingénieur du département de validation, des opérateurs de la production, le chef du département de la forme sèche et une pharmacienne en production.

#### **❖ Objectifs à atteindre**

- Détecter les défaillances du produit ou du processus.
- Définir les actions à entreprendre pour éliminer ces défaillances, réduire leurs effets ou en détecter les causes.

#### **❖ Planning des réunions et supports de travail**

Dans notre cas, le planning de travail n'a pas été applicable, nous avons rencontré les personnes qualifiées au cours d'interviews personnalisées.

## **B. décomposition fonctionnelle**

### **❖ Présentation du produit**

La cétirizine dihydrochloride est un antihistaminique qui peut être indiqué chez : l'adulte, l'adolescent (>12ans) et l'enfant (6 à 12ans), avec des doses adaptées pour chacune de ces catégories d'âges. Ce produit est destiné au traitement des symptômes de rhinites allergiques (saisonnières et pérenne), ainsi que les conjonctivites allergiques associées à l'urticaire idiopathique chronique.

#### Situations de contre-indication à la cétirizine dihydrochloride :

- Insuffisance rénale et insuffisance hépatique : modification de l'élimination de la cétirizine dihydrochloride.
- Association avec l'alcool : potentialisation des effets de l'alcool (ou même avec d'autres déprimeurs du SNC).
- Conducteurs de véhicules : baisse de la vigilance.
- Patients souffrants des affections suivantes : intolérance au galactose, malabsorption galactose-glucose ou déficience en lactase (en raison de la présence du lactose monohydrate comme excipient).

Il est important d'informer les patients qui prennent ce traitement pendant une durée considérable, d'avoir une bonne hygiène buccale, en raison des caries qu'il peut provoquer en cas de sècheresse buccale.

Un sous dosage en cétirizine dihydrochloride est à l'origine de la persistance des symptômes allergiques, alors que le cas d'un surdosage est à l'origine de symptômes dits : « symptômes de surdosage avec la substance antihistaminique ».

#### Symptômes de surdosage avec la substance antihistaminique :

Somnolence, perte de conscience et/ou excitation (surtout chez les enfants), ataxie, tremblements, céphalées, hallucinations, convulsions, sécheresse de la bouche, flush, hyperthermie, mydriase, rétention de l'urine, tachycardie et en cas de surdosage massif, une chute de la tension et des arythmies. Nausées et vomissements. Des symptômes extrapyramidaux sont possibles. La cétirizine a un effet sédatif et anticholinergique faible. La sédation peut être un symptôme de surdosage, elle peut apparaître après une dose unique de moins de 50 mg.

#### Traitement d'une intoxication à la cétirizine dihydrochloride :

Le traitement de base consiste en un lavage gastrique, si justifié, et l'administration de charbon activé.

Un traitement symptomatique est à suivre en cas d'intoxication grave, telle que l'administration de diazépam en cas de convulsions ou de dystonies aiguës. (Vidal, 2015) (SANDOZ, 2009)

❖ **Système à analyser**

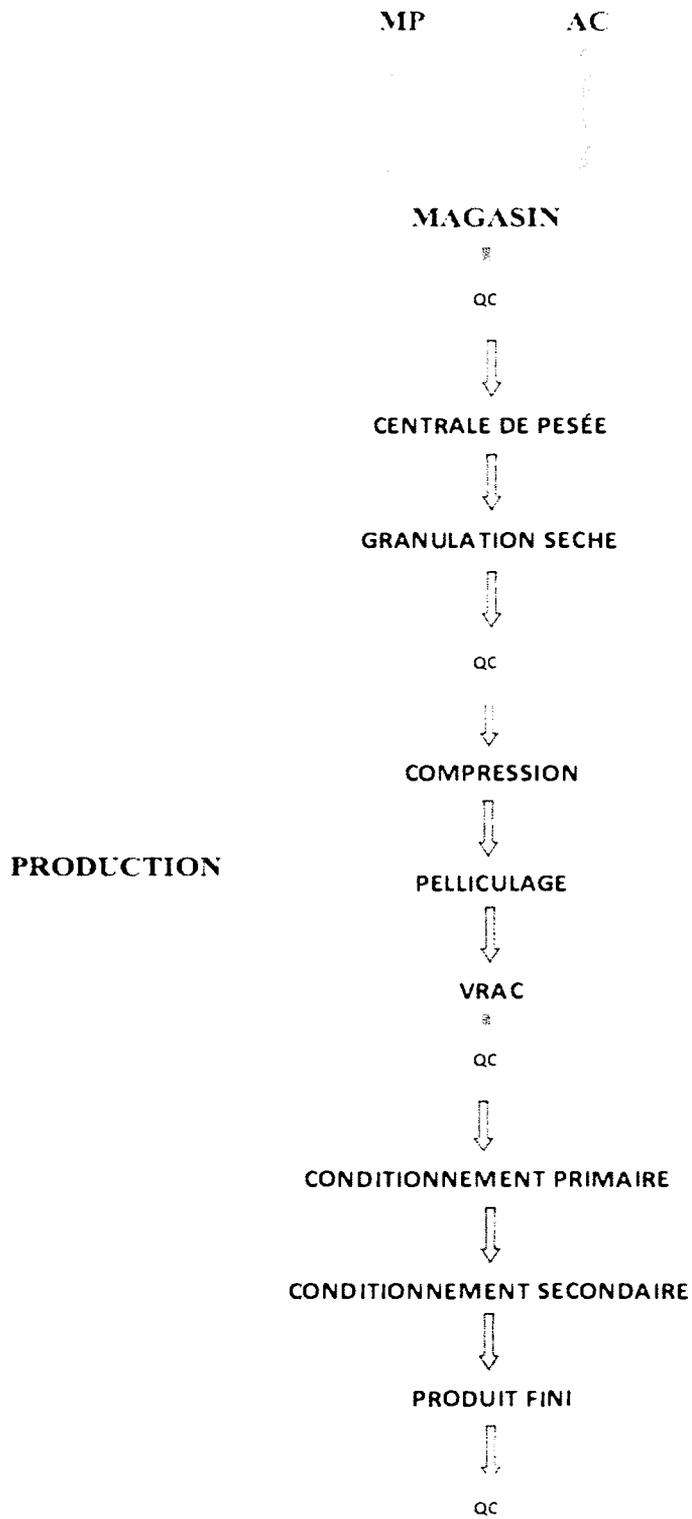


Figure 1.1. Schéma de production d'un médicament solide oralement administré.

## ❖ Décomposition du procédé

Pour le découpage du procédé, nous avons utilisé la méthode des 5M (Figure N°22)

Matière :

- Excipients.
- Principe actif.

Main d'œuvre :

- Opérateurs.

Milieu :

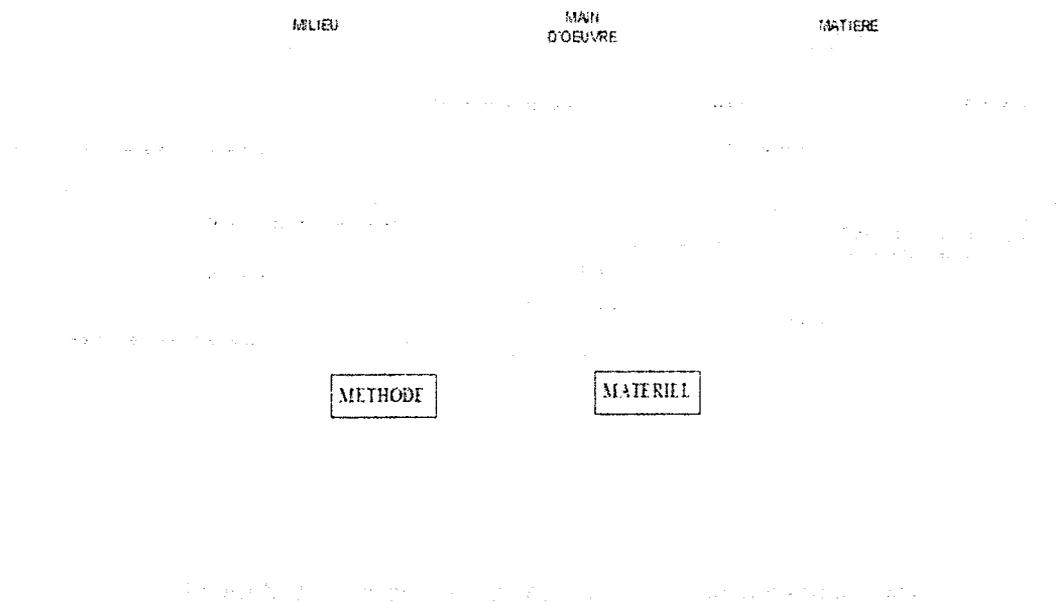
- Paramètres environnementaux : Lumière+++
- Conditions de stockage : Température, Humidité.

Méthode :

- Validation du fournisseur.
- Ordre d'introduction des matières.
- Temps de mélange.
- Nombre de tours par minute : RPM (au niveau du mélangeur).
- Temps et vitesse de granulation.
- Point de granulation.
- Réglage des paramètres de compression.

Matériel :

- Balances : mauvais étalonnage.
- Mélangeur, SMG : problème de maintenance.
- Défaillances machine lors de la compression : poids et épaisseur.



#### ❖ Identification des sous-ensembles et fonctions

**Le processus** : c'est l'ensemble des enchainements de tâches élémentaires ainsi que les moyens nécessaires à l'élaboration d'un produit.

Il prend en compte :

- Les opérations principales (toutes les opérations de transformation avec valeur ajoutée :
  - Sous-ensemble 01 : Pesée.
  - Sous-ensemble 02 : Granulation sèche.
  - Sous-ensemble 03 : Compression.
  - Sous-ensemble 04 : Pelliculage.
  
- Les opérations annexes (qui n'apportent pas de valeur ajoutée au produit, exemple : réception, matière, stockage, etc.) :
  - Sous-ensemble 01 : Logistique.
  - Sous-ensemble 02 : Magasin.
  - Sous-ensemble 03 : Transfert.
  - Sous-ensemble 04 : Contrôle qualité.

La décomposition fonctionnelle d'un processus peut se présenter graphiquement sous forme d'un « diagramme de flux » :

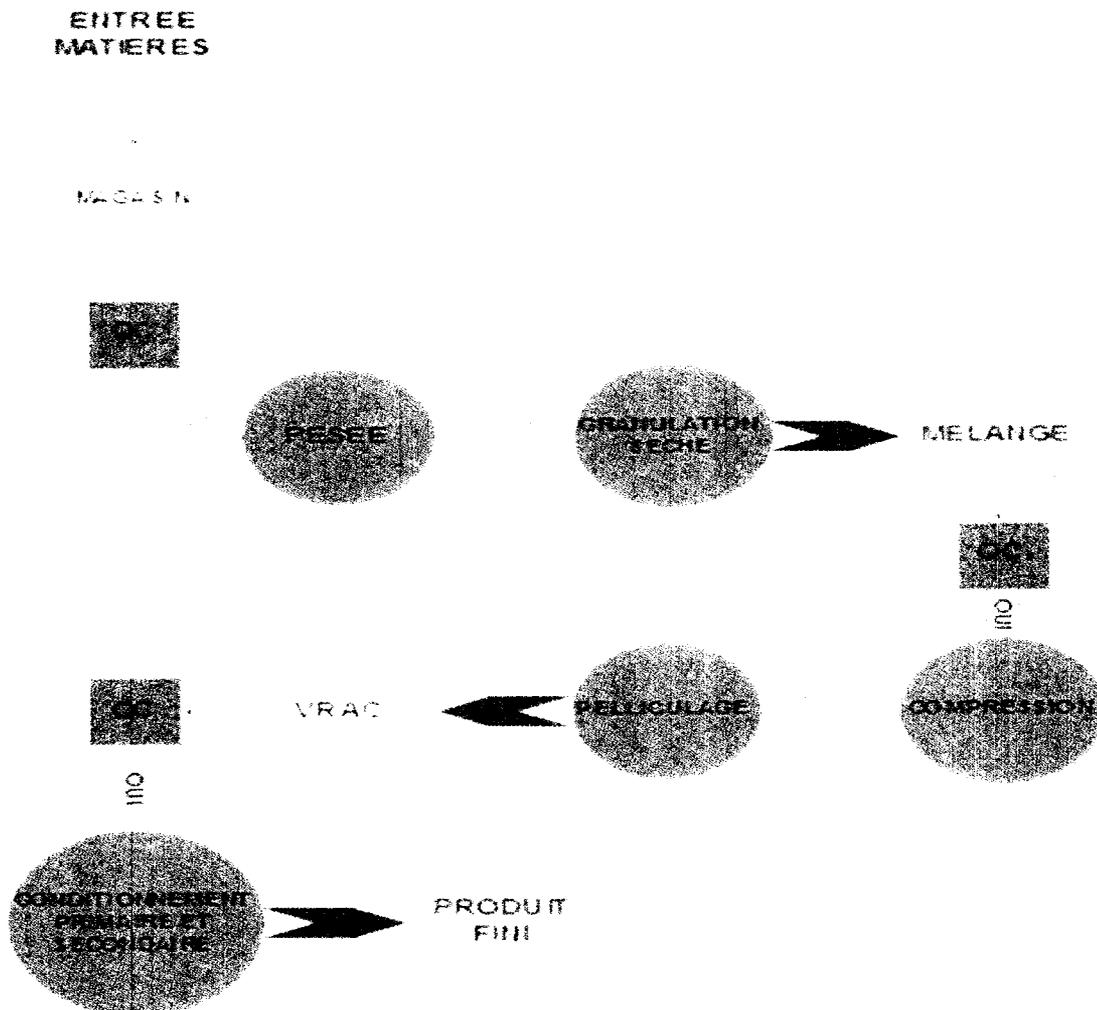
**Rond (O)** représente une opération de fabrication.

**Flèche avec deux (2) traits** représente un mouvement transfert.

**Triangle inversé** (magasin).

Clair de lune vers la droite (stockage temporaire).

Carré (opération de contrôle).



### C. Analyse des défaillances

#### ❖ Identification des modes de défaillances

##### Logistique

- Spécifications erronées.
- Non-respect des spécifications par le fournisseur.
- Non validation du fournisseur.
- Fournisseurs multiples pour une même matière.

##### Magasin

- Non-respect des instructions de réception et d'identification des matières premières.
- Confusion entre les matières lors de l'identification par le QC.

- Variation des paramètres environnementaux : Température, Lumière et Humidité résiduelle.

### **Transfert**

- Non-respect des conditions d'un bon transfert.
- Variation des paramètres environnementaux : Température, Lumière et Humidité relative.
- Moyens de transfert inadéquats.

### **Pesée**

- Confusion entre les matières.
- Mauvais étalonnage de la balance.
- Variation des paramètres environnementaux : Température, Lumière, Humidité relative.
- Erreur de quantité lors de la pesée par rapport à l'ordre de fabrication.

### **Mélange**

- Mauvais mélange :

- Erreur par rapport à l'ordre d'introduction des matières.
- Non-respect du temps de mélange.
- Non-respect du nombre de tours par minute (RPM).

### **Compression**

- Défaillance machine : poids, dureté, épaisseur, délitement et friabilité.
- Exercice d'une force de pré-compression importante autant que la force de compression.

### **Pelliculage**

- Pas de relation avec un dosage hors normes.

#### **❖ Rechercher les causes**

- Spécification mal définie.
- Changement de fournisseur.
- Non-respect des quantités de matières premières (PA et /ou excipient).
- Modifications des paramètres physico-chimiques des matières premières dues aux changements de fournisseurs.
- Modifications des paramètres physico-chimiques des matières premières dues aux conditions de stockage.
- Absence de contrôle minutieux des matières premières à leur réception par les opérateurs (ticket de pesée et étiquette d'identification).
- Mauvais étiquetage.
- Causes liées à l'opérateur : confusion entre matières premières, non-respect des conditions de transport, non-respect des paramètres de mélange, risque d'omission, etc.
- Confusion des matières lors de la pesée due à un faux étiquetage.
- Mauvais étalonnage de la balance.

### ❖ Recherche des effets

- Absence d'homogénéité dans le mélange.
- Dosage hors normes.
- Lot non conformes.
- Risque patient.

### ❖ Enumération des détections

Des évaluations numériques pour l'analyse du risque par la méthode AMDEC sont basées sur les critères suivants :

- Gravité de la défaillance
- Fréquence de la défaillance
- Non détection de la défaillance

Pour notre étude, on a choisi un nombre de niveau pair : 2, 4, 6, 10.

Le choix du nombre de niveaux peut être pair ou impair ; la décision revient au groupe de travail.

Il est préférable que le nombre de niveaux d'évaluation soit pair pour éviter le compromis moyen systématique sur une note centrale (exemple : éviter les plages telles que 1 à 5 car la note 3 aura tendance à être adoptée trop souvent au titre du compromis)

### ❖ Définition des critères

#### • Gravité

Niveau de gravité	Note	Critère
Mineure	2	Aucune incidence sur la conformité du produit.
Significative	4	Produit non-conforme mais fonctionnel.
Moyenne	6	Produit non-conforme non fonctionnel.
Majeure	10	Produit non-conforme avec mise en danger du patient.

#### • Fréquence

Fréquence	Note	Critère
Très faible	2	Une à deux fois par an.
Faible	4	Au moins une fois par mois.
Moyenne	6	Au moins une fois par semaine.
Importante	10	Au moins une fois par jour.

- **Détection**

Détection	Note	Critère
Evidente	2	Détection automatisée 100%.
Possible	4	Détection humaine.
Improbable	6	Détection aléatoire.
Impossible	10	Aucun moyen de détection.

- **Criticité**

L'indice de criticité est calculé après avoir établi un seuil de criticité. Le seuil de criticité est le point à partir duquel le risque devient dangereux pour le patient.

Pour notre étude on a fixé le seuil de criticité à 64, en choisissant le niveau 4 pour : la gravité, la fréquence et la détectabilité, car à partir de ce nombre le risque devient considérable.

Le calcul suit la formule suivante :

$$\text{Criticité} = \text{Probabilité d'occurrence (F)} \times \text{Gravité} \times \text{Détectabilité}$$

Donc :  $64 = 4 \times 4 \times 4$

La criticité combine fréquence, gravité et détectabilité ; en général, trois niveaux de criticité sont adoptés :

Niveau 01	Acceptable
Niveau 02	Indésirable
Niveau 03	

La couleur est définie en fonction du seuil de criticité :

- Risque acceptable :  $[8, 64[$
- Risque indésirable :  $[64, 216[$
- Risque inacceptable :  $[216, 1000]$

#### **D. Mesure de la de criticité**

L'indice de criticité est un paramètre qui permet de hiérarchiser ou repérer les risques les plus importants. Le tableau suivant contient les résultats des calculs des indices de criticité (IC) que nous avons calculés pour chaque mode de défaillance.

Mode de défaillance	F	G	D	IC	Evaluation
<b>Matière</b>					
Spécifications de fonctionnalité du Lactose Monohydraté non définies.	6	6	4	144	Indésirable
Spécifications du principe actif erronées :Cétirizine Dihydrochlorhyde.	2	10	2	40	Acceptable
<b>Main d'œuvre</b>					
Mauvaise réception des matières premières.	2	6	2	24	Acceptable
Mauvaise identification des matières.	4	10	2	80	Indésirable
Confusion entre matières au cours de la production.	2	10	4	80	Indésirable
Non-respect des conditions de transport de la matière.	4	6	2	48	Acceptable
Confusion lors de la pesée.	2	10	4	80	Indésirable
<b>Milieu</b>					
Variation des paramètres environnementaux : Lumière+++	2	6	2	24	Acceptable
<b>Méthode</b>					
Non validation du fournisseur.	4	6	2	48	Acceptable
Non-respect de l'ordre d'introduction des matières.	2	10	2	120	Indésirable
Non-respect du temps de mélange.	2	10	6	120	Indésirable
Non-respect du nombre de tours par minute : RPM.	6	10	2	120	Indésirable
<b>Matériel</b>					
Mauvais étalonnage de la balance.	2	4	2	16	Acceptable
Défaillances machine lors de la compression de type : Poids.	4	6	2	48	Acceptable
Autres défaillances machine lors de la compression : Epaisseur, Dureté, Friabilité et Délitement.	2	2	2	8	Acceptable
Perte de la matière à partir du mélangeur	4	10	2	80	Indésirable

## **E. Synthèse de l'étude**

Cette étape consiste essentiellement à : hiérarchiser des défaillances, lister les points critiques et adapter des recommandations.

### **❖ Hiérarchisation des défaillances**

À partir des indices de criticité, il est possible de hiérarchiser les défaillances et de recenser celles dont le niveau de criticité est supérieur à une limite constante et contractuellement imposée. Le seuil de criticité varie selon les objectifs du groupe de travail.

Les défaillances sont classées en fonction de l'indice de criticité selon un ordre décroissant de la manière suivante :

- Spécifications de fonctionnalité du lactose monohydraté.
- Ordre d'introduction des matières.
- Temps de mélange.
- Nombre de tours par minute.
- Identification des matières.
- Confusion entre matières.
- Confusion lors de la pesée.
- Défaillances machine lors de la compression de type « poids ».
- Validation du fournisseur.
- Conditions de transfert de la matière.
- Spécifications du principe actif.
- Réception de la matière première.
- Paramètres environnementaux.
- Étalonnage de la balance.
- Autres défaillances machine.

### **❖ Liste des points critiques**

Un point critique correspond à un point dont l'indice de criticité des défaillances est supérieur ou égal au seuil de criticité.

Dans le cas de notre étude, nous avons fixé le seuil de criticité à 64 et nous avons classé les différents niveaux de risques en intervalles comme suit :

-Risque acceptable : [8, 64[

-Risque indésirable : [64, 216[

-Risque inacceptable : [216, 1000]

Dans le cas du risque indésirable ou inacceptable, il est indispensable d'ajuster des actions correctives et/ou préventives, contrairement au risque acceptable (Tableau N°7).

Les points critiques sont dans la liste suivante :

- Spécifications du lactose monohydraté : IC=144.

- Ordre d'introduction des matières : IC=120.
- Temps de mélange et nombre de tours par minute (RPM) : IC=120.
- Identification des matières : IC=80.
- Confusion entre matières au cours de la production : IC=80.
- Confusion lors de la pesée : IC=80.
- Perte de la matière à partir du mélange : IC=80.

### ❖ Recommandations

Tout point critique doit faire objet d'actions correctives pour tenter de le réduire ou l'éliminer. La diminution de la criticité passe par celle d'un ou de plusieurs indices, soit par l'amélioration de : la note de la fréquence, la note de la non-détection et/ou la note de la gravité.

Les actions correctives dans notre cas sont :

- Lactose monohydraté :
  - ↓ Augmenter la vérification des spécifications liées à la fonctionnalité du lactose monohydraté.
  - ↓ Augmenter le niveau de la détectabilité.
- Respecter l'ordre d'introduction des matières.
- Vérifier et respecter le temps de mélange et le nombre de tours.
- Réaliser un bon étiquetage des matières.
- Former les opérateurs et évaluer leur niveau.
- Augmenter la fréquence des étalonnages de la balance.

Le tableau suivant récapitule les résultats de la synthèse de notre étude :

Modes de défaillances	Causes	Effets	Matières				Evaluation	Recommandation	Matières			
			F	G	D	IC			F	G	D	IC
Spécifications de fonctionnalité du lactose monohydraté erronées.	Changement fournisseur.	Différence de granulométrie et de densité puis impact sur l'homogénéité	6	6	4	14 4	Indésirable	Vérification des spécifications liées à la fonctionnalité des excipients.  Augmenter le niveau de détectabilité des matières.	4	6	2	48
Spécifications du principe actif erronées : Cétirizine Dihydrochlorhyde.	Non-respect des quantités par rapport à la formule de fabrication déterminée par R&D.	Dosage hors normes.	2	10	2	40	Acceptable	Respect des instructions du BMR et contrôle des paramètres physico-chimiques du principe actif.	2	10	2	40

	Modification des paramètres physico-chimiques.												
<b>Main d'œuvre</b>													
<b>Mauvaise réception des matières premières.</b>	Absence d'un bon contrôle à la réception.	Confusion entre les matières.	2	6	2	24	Acceptable	Contrôle du dosage, durée de stockage et date de validité.	2	2	2	8	
<b>Mauvaise identification des matières.</b>	Mauvais étiquetage.	Confusion entre les matières.	4	10	2	80	Indésirable	Double vérification de l'étiquetage.  Réalisation d'un bon étiquetage.	2	10	2	40	
<b>Confusion entre les matières au cours de la production.</b>	Opérateur.	Rejet de tout le lot.	2	10	2	80	Indésirable	Formation des opérateurs.	2	10	2	40	
<b>Non-respect des conditions de transport de la matière.</b>	Opérateur.	Décomposition de la matière.	4	6	2	48	Acceptable	Formation de l'opérateur et respect des conditions de transport.	2	6	2	24	
<b>Confusion lors de la pesée.</b>	Confusion entre les matières.  Mauvais étalonnage de la balance.	Lot non conforme.	2	10	4	80	Indésirable	Formation des opérateurs.  Augmentation de la fréquence des étalonnages de la balance.	2	10	2	40	
<b>Milieu</b>													
<b>Variation des paramètres environnementaux : Lumière+++</b>	Exposition à la lumière.	Décomposition de la matière.	2	6	2	24	Acceptable	Respect des conditions de stockage.	2	6	2	24	
<b>Méthode</b>													
<b>Non validation du fournisseur.</b>	Utiliser une MP non adaptée au produit.	Mélange ou un PF non conforme	4	6	2	48	Acceptable	Mettre en place une procédure d'agrément des fournisseurs.	2	6	2	24	

	QA / Logistique.											
<b>Non-respect de l'ordre d'introduction des matières.</b>	Opérateur.	Lot non conforme.	2	10	6	120	Indésirable	Respect de l'ordre d'introduction des matières.	2	10	2	40
<b>Non-respect du temps de mélange et du nombre de tours RPM.</b>	Opérateur.	Lot non conforme.	2	10	6	120	Indésirable	Vérification et respect du temps de mélange et du nombre de tours indiqués.	2	10	2	40
<b>Matériel</b>												
<b>Mauvais étalonnage de la balance.</b>	Mauvais étalonnage.	Quantité inexacte des matières.	2	4	2	16	Acceptable	Double vérification de la balance.	2	4	2	16
<b>Perte de la matière à partir du mélangeur</b>	Mauvaise manipulation du couvercle du double mélangeur (double cône).	Produit non conforme.	4	10	2	80	Indésirable	Formation et sensibilisation des opérateurs.	2	10	2	40
<b>Défaillances machine lors de la compression de type : poids.</b>	Dérèglement machine.	Poids non conforme.	4	6	2	48	Acceptable car détecté à travers l'IPC.	Vérification IPC.	2	6	2	24
<b>Autres défaillances machine lors de la compression : épaisseur, dureté, friabilité et délitement.</b>	Idem.	Paramètre non conforme.	2	2	2	8	Acceptable car détecté à travers l'IPC.	Vérification IPC.	2	2	2	8

#### IV. Comparaison entre l'outil d'analyse du risque AMDEC et l'approche pratique d'EL KENDI

L'approche employée par l'industriel pour faire face aux défaillances diffère de celle réalisée pour l'analyse du risque de la qualité. Les défaillances qui apparaissent durant la production au sein de l'usine, sont traitées immédiatement seulement par des actions correctives qui permettent leur disparition sans pour autant prévenir leur reproduction.

En revanche, l'analyse du risque de la qualité par les outils adéquats permet l'obtention de meilleurs résultats en se basant à la fois sur l'application de mesures correctives et préventives, en visant à l'amélioration constante de la qualité des produits.

Les principaux points de différences sont expliqués dans le tableau qui suit :

Aspect de la comparaison	Approche pratique chez EL KENDI	Outil d'analyse du risque qualité AMDEC
Plan d'action	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Résolution des problèmes de productions au moment où elles se présentent par des mesures correctives immédiates (déviations).</li> <li>-Traitement d'une seule défaillance.</li> <li>-Recherche des causes selon la méthode des 5M.</li> <li>-Absence de la question du risque.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Actions essentiellement préventives par augmentation de la détectabilité ou par diminution de la gravité et/ou de la fréquence d'apparition.</li> <li>-Traitement d'une ou de plusieurs défaillances à la fois.</li> <li>-Recherche des causes et conséquences de défaillances.</li> <li>-Définition de la question du risque.</li> </ul>
Personnel	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Nécessité du département de l'assurance qualité en collaboration avec plusieurs unités.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nécessité d'une équipe pluridisciplinaire.</li> <li>-Nécessité de l'expérience professionnelle.</li> </ul>
Méthode adoptée	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Adoption de la procédure habituelle (investigation selon la méthode des 5M).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Utilisation d'un ou de plusieurs outils adéquats de l'analyse du risque qualité.</li> </ul>
Objectifs de l'approche	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Récupération des lots par retraitement ou recouvrement.</li> <li>- contrôle des changements.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Amélioration continue des procédés de fabrication et de la qualité des médicaments.</li> <li>-Réduction du nombre de non conformités.</li> </ul>

## V. Discussion

Notre stage pratique au sein de l'industrie pharmaceutique nous a permis d'étudier un cas réel par l'usage des outils d'analyse du risque, afin de comparer les résultats de notre méthode avec les résultats de l'approche suivie par le service d'assurance qualité d'El KENDI dans le traitement des déviations.

L'approche adoptée au niveau de l'usine, se base essentiellement sur une investigation par méthode des 5M, donc elle vise à rechercher les causes liées au : milieu, méthode, matière, matériel et main d'œuvre ; afin d'ajuster les mesures correctives adéquates qui permettent la récupération des lots par deux méthodes usuelles représentées par des retraitements.

De ce fait, la méthode des 5M, dite « méthode ISHIKAWA » ne permet pas de prévenir l'apparition d'un problème donné (méthode réactive), donc un même problème déjà traité peut se reproduire à n'importe quel moment. De plus, la méthode adoptée par l'industriel peut causer une perte en temps et en moyens ; la perte en temps est due à un arrêt de production lors de l'ouverture d'une déviation et la perte en moyens est liée à une perte de matières premières lors des retraitements voir les rejets de lots.

Par contre, l'approche d'outils d'analyse du risque qualité que nous avons mise en œuvre (AMDEC) permet un gain en temps et en moyens. Egalement, c'est une méthode qui exploite l'expérience et utilise l'imagination de scénarios de risques par un groupe de travail, dans la recherche d'un maximum de défaillances, afin d'établir un plan d'actions préventives pour l'amélioration de la qualité des produits.

L'AMDEC nous a permis d'évaluer la fréquence, la gravité et la détectabilité. Ces trois éléments sont essentiels pour scorer les risques et les classer ; le score s'est établi par le calcul de l'indice de criticité. Le classement des risques nous a permis de repérer les plus critiques d'entre eux, et faire en sorte de les réduire. Les risques les plus critiques que nous avons détectés suite à notre étude sont :

- Changement de fournisseur pour le lactose monohydraté : IC= 144.
- Absence de détermination des spécifications du lactose monohydraté : IC=144.
- Confusion entre matières premières (opérateur) : IC=120.
- Non-respect de l'ordre d'introduction des matières durant la production (omission) : IC=120.
- Non-respect du temps de mélange et/ou du nombre de tours par minute : IC=80.
- Défaillance machine (mélangeur) : IC=80.
- Mauvaise identification des matières premières par mauvais étiquetage : IC=80.

À partir du classement précédemment effectué, nous avons constaté que le changement du fournisseur est le point le plus critique, avec un indice de criticité égal à 144.

Pour cette raison, nous recommandons par une première mesure préventive, le respect des spécifications des excipients, car ces derniers constituent le pourcentage le plus élevé de la formulation et peuvent avoir un impact sur le dosage du produit.

Pour les autres points critiques, on propose une formation et une évaluation des opérateurs ainsi qu'un meilleur étalonnage des machines.

Néanmoins, la mise en œuvre de la méthode AMDEC dans notre étude nous a présenté un certain nombre de difficultés telles que : la nécessité de réunir un groupe pluridisciplinaire, la disponibilité des participants pour l'organisation de séances de travail, ainsi que la nécessité de l'expérience pour déterminer un maximum de défaillances, ce qui s'est traduit dans notre cas par l'absence d'un représentant du laboratoire contrôle qualité et l'omission par le groupe de travail d'aborder l'étape de validation du process dans l'étape de l'analyse du système ce qui nous a empêchées de réaliser une analyse plus complète et plus globale ceci dit les défaillances qui auraient été relevées seraient traitées avec la même démarche.

Mais, malgré les difficultés rencontrées pour sa mise en œuvre, la méthode AMDEC reste préférable et plus bénéfique pour l'industriel et le patient que celle actuellement utilisée.

## CONCLUSION

Aujourd'hui, l'évaluation du risque qualité est une approche qui occupe une grande place dans la gestion des risques en industrie pharmaceutique. Elle permet à travers une démarche structurée et méthodique d'identifier les incidents qui impactent la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament et ainsi mettre en évidence des actions préventives visant à « protéger le patient ».

La notion de l'évaluation du risque de la qualité est connue et appliquée dans de nombreux pays, mais reste encore naissante et son application reste non formalisée dans l'industrie pharmaceutique Algérienne.

Notre stage pratique au sein de l'industrie du médicament, nous a permis de traiter un cas réel de dosage hors normes en appliquant l'approche de l'évaluation du risque de la qualité. Nous avons utilisé l'outil AMDEC défini dans l'ICH Q9 qui nous a permis d'abord de dénombrer les modes de défaillances, puis nous avons procédé à l'évaluation du risque par la cotation des critères de gravité, de fréquence et de détectabilité afin de calculer l'indice de criticité et d'identifier les causes prioritaires.

Le classement des risques par ordre de priorité s'est effectué par rapport à un seuil de criticité préalablement établi. Nous avons franchi l'étape de maîtrise de risques par la proposition d'actions nécessaires telles que: la vérification des spécifications fonctionnelles des matières, la formation des opérateurs, le suivi de l'ordre d'introduction des matières, le respect du temps de mélange et du nombre de tours, etc.

L'application de l'outil AMDEC comme toutes autres méthodes a ses limites. Les obstacles que nous avons rencontrés sont : le facteur temps pour récolter toutes les informations et déterminer toutes les défaillances possibles ainsi que la nécessité d'un groupe de travail composé de personnes dans divers domaines de compétences. Néanmoins, ces inconvénients ne dévalorisent en aucun cas l'approche que nous avons adoptée, car la mise en place des mesures et des moyens nécessaires permet une meilleure sécurisation des différents processus de production et par conséquent un profit pour l'entreprise qui verra une confiance interne s'installer.

Cependant, la mise en place de l'évaluation du risque qualité assure une réduction des frais et de la durée nécessaire pour la production, une amélioration continue de la qualité des produits et une performance des procédés. Ces avantages, permettent de diminuer le nombre de déviations, notamment les non-conformités rencontrées au sein de l'industrie.

Cette méthode permet également à l'industriel d'apporter une meilleure satisfaction aux autorités réglementaires et au patient qui pourra bénéficier d'un traitement de qualité et de sécurité maîtrisées.

L'application de l'évaluation du risque de la qualité en industrie du médicament a plus d'avantages que d'inconvénients. L'application de cette démarche semble possible et à la portée de tous les sites pharmaceutiques. C'est une démarche réalisable par une bonne formation du personnel et par les moyens de bord en s'appuyant sur les données de l'ICH Q9.

Enfin, il convient de préciser que notre travail a pour but de souligner l'importance de la mise en place d'un tel processus au sein de l'industrie pharmaceutique Algérienne et de prouver sa faisabilité avec les moyens disponibles pour atteindre le maximum d'objectifs.

Nous souhaitons que cette approche soit prise en considération par l'exploitation de tous les outils de l'évaluation du risque qualité, et ainsi, appliquée de manière formelle par nos industriels Algériens du médicament afin d'apporter plus de qualité à nos produits et de placer notre pays dans le rang des autres pays développés en la matière. On espère également voir le pas que nous avons entrepris progresser par des travaux qui traiteront ces différents aspects de façon plus approfondie.

# GLOSSAIRE

## **Action préventive**

Action visant à éliminer la cause potentielle d'une non-conformité ou d'une autre situation potentielle indésirable.

## **Action corrective**

Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou d'une situation indésirable.

## **Défaillance**

Terme employé pour un produit, un composant ou un ensemble quand il ne fonctionne pas comme prévu ou alors quand il fonctionne mais les performances requises ne sont pas obtenues.

## **Mode de défaillance**

Est la façon dont un produit, un composant, un ensemble, un processus ou une organisation manifeste une défaillance ou s'écarte des spécifications.

## **Cause**

Ce qui conduit à une défaillance. On définit et on décrit les causes de chaque mode de défaillance considérée comme possible pour pouvoir en estimer la probabilité, en déceler les effets secondaires et pouvoir des actions correctives pour la corriger.

## **Effet**

Résultat, conséquence ou ce qui est produit par une cause.

## **Objectifs qualité**

Un moyen de traduire la politique qualité et les stratégies en des activités mesurables.

## **Qualité**

Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus à satisfaire des exigences.

## **Système qualité pharmaceutique (SQP)**

Système de management pour diriger et contrôler une entreprise pharmaceutique en matière de qualité.

## **Maîtrise des changements**

Une approche systématique pour proposer, évaluer, approuver, mettre en œuvre et réviser les changements.

## **Amélioration continue**

Activité récurrente pour améliorer la capacité à satisfaire aux exigences.

## **Gestion des connaissances**

Approche systématique permettant d'acquérir, analyser, stocker et diffuser des informations relatives aux produits, aux procédés de fabrications et aux composants.

### **Espace de conception**

Combinaison multidimensionnelles de composants variables (exemple : qualité des matières premières), de paramètres des procédés, et de leurs interactions, qui a démontré que la qualité du produit est garantie.

### **Facilitateur**

Un outil ou un processus qui fournit les moyens d'atteindre un objectif.

### **Autorisation de mise sur le marché (AMM)**

Autorisation nécessaire pour qu'un laboratoire puisse mettre un médicament à la disposition du public. Elle est accordée par l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) (ex. AFSSAPS) Après l'étude d'un dossier devant montrer l'intérêt et l'absence de toxicité du produit.

### **Les attributs critiques de qualité (CQA)**

Définis comme étant une propriété ou caractéristique physique, chimiques, biologiques ou microbiologique (par exemple : teneur, dissolution ou désagrégation, teneur en eau si hydrolyse polymorphisme...). Considérés comme des caractéristiques de contrôle, ces attributs pourront servir de base pour les spécifications.

### **DéTECTABILITÉ**

Capacité à découvrir ou déterminer l'existence, la présence, ou le fait d'un danger (risque).

### **Mal**

Domage à la santé, y compris les dommages qui peuvent se produire suite à la perte de la qualité d'un produit ou sa disponibilité.

### **Danger**

La source potentielle d'un dommage.

### **Cycle de vie du produit**

Toutes les phases de la vie du produit, à partir du développement initial par le marketing jusqu'à l'arrêt du produit.

### **Gestion du risque qualité**

Processus systématique pour l'évaluation, le contrôle, la communication et l'examen des risques à la qualité d'un produit tout au long de son cycle de vie.

### **Système qualité**

Ensemble de tous les aspects d'un système qui met en application la politique qualité et veille à ce que les objectifs de qualité soient remplies.

### **Exigences**

Les besoins ou attentes explicites ou implicites des patients ou de leurs substituts (par exemple, les professionnels de la santé, les régulateurs et les législateurs).

### **Risque**

La combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de la gravité de ce mal.

**Acceptation du risque**

Décision d'accepter le risque.

**Analyse de risque**

Estimation du risque associé aux dangers identifiés.

**Appréciation du risque**

Processus systématique d'organisation de l'information pour soutenir une décision de risque à faire au sein d'un processus de gestion du risque. Cela comprend l'identification des dangers ainsi que l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces risques.

**Communication du risque**

Partage des informations sur un risque et à sa gestion entre les décideurs et les autres parties prenantes.

**Contrôle du risque**

Actions mises en œuvre pour appliquer des décisions de gestion du risque.

**Évaluation du risque**

Comparaison de l'estimation du risque avec des critères de risque donnés en utilisant une échelle quantitative ou qualitative pour déterminer l'importance du risque.

**Identification du risque**

Utilisation systématique des informations permettant d'identifier les sources potentielles de dommages (dangers) se rapportant à la description d'un risque ou un problème de risque donné.

**Gestion du risque**

L'application systématique de la politique, des procédures et des pratiques de gestion de la qualité lors de l'évaluation, du contrôle, de la communication et de l'examen du risque.

**Réduction du risque**

Mesures prises pour diminuer la probabilité d'apparition d'un dommage et la gravité de ce mal.

**Examen du risque**

Examen ou surveillance des résultats provenant du processus de gestion du risque (si approprié) des nouvelles connaissances et expériences au sujet du risque.

**Gravité (sévérité)**

Une mesure des conséquences possibles d'un danger.

# Bibliographie

A. Hamid MOLLAH, M. L. (2013). *Risk management applications in pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing*.

AMDEC. (1994). *AMDEC*. HEC Montréal.

ANSM. (2015). *Définition du médicament*. ANSM.

ANSM. (2013). *Système qualité pharmaceutique*. ANSM.

BRUCKER, G. (1999). *Histoire du médicament*. ADSP.

C.Labille, L. G.-P. (2009). *Gestion des risques qualité dans les industries de santé*. STP PHARMA PRATIQUES.

Catherine, S. D. (2012). *Gestion des déviations qualité sur un site de production pharmaceutique*. Faculté de pharmacie de ROUEN.

CRTA. (2014). *AMDEC*. CRTA.

CRTA. (2013). *COMMENT EVALUER UN RISQUE*. CRTA.

D.Brossard, J.-C. (2009). *Le Hir* (éd. 9). (MASSON, Éd.)

*Définition du risque*. (2014). Larousse.

DUQUESNE, A. (2011). *Gestion des risques en industrie pharmaceutique*. Université de Nantes Faculté de pharmacie .

Eric, M. (2004). *Méthode AMDEC*. DEVENCI Conseil.

Food and Drug Administration. (2013). *GUIDANCE FOR INDUSTRY*. Food and Drug Administration.

Food and Drug Administration. (2006). *Guidance for Industry Q9 Quality Risk Management*. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

FROMAN, B. (2014). *Certification ISO 9000 - Les concepts de la qualité et du management*. Récupéré sur AFNOR: <http://www.bivi.qualite.afnor.org/ofm/certification-iso-9000/i/i-16/1>

HECQUARD, P. (2010, 02 04). *LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE*. Consulté le 03 15, 2015, sur Conseil national de l'Ordre des médecins: <http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/generiques.pdf>

ICH. (2009). *PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT Q8(R2)*. ICH.

ICH. (2005). *Quality Risk Management Q9*. ICH.

ICH. (2013). *Système Qualité Pharmaceutique Q10*. ICH.

ISO. (2009). *ISO31000 Management du risque*. ISO.

ISO31010. (2009). *Risk management*. ISO/IEC.

JORADP. (2008, 08). *LOI 08-13. JORADP* .

Journal officiel de l'union européenne. (2004). *Directive 2004/27/CE du parlement européen*. Journal officiel de l'union européenne.

LOMBER, R. (2013). *Importance de l'approche qualité dans la mise en place de réalisation d'un projet pharmaceutique*. Université de LORRAINE faculté de pharmacie.

Luxinnovation. (2008). *Diagramme d'ishikawa*. Agence national de l'innovation et de la recherche au Luxembourg.

MALLET, J.-D. (2015). *Outils d'analyse du Risque Selon ICH Q9*.

Ministère des affaires sociales et de la santé. (2014). *BPF*. Ministère des affaires sociales et de la santé.

Ministère français de la santé. (2013). *Médicament Orphelin*. Ministère français de la santé.

Nadia, H. (2014). *Système qualité pharmaceutique*. Faculté de pharmacie Telemcen.

Ordre National Des Medecins Français. (2010). *Médicament biosimilaire*. Ordre National Des Medecins Français.

P.Trouiller. (2011). *Histoire de la pharmacie*. Ellipse.

PQRI. (2008). *Case studies*. PQRI.

RABAUD, L. (200). *Application de l'ICH Q9*. Université de Nantes faculté de pharmacie.

Roche, Y. (2011). *Les nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique ICH Q8, Q9 et Q10*.

Sandoz. (2009). *CetiSandoz 10 mg comprimés pelliculés*. RCP.

Stephen Brooks, S. R. (2011). *Quality Risk management and PQRI case studies*. PharmaTech.

V Vijayakumar Reddy, N. V. (2014, 08). *Quality Risk Management in Pharmaceutical Industry: A Review*. *International Journal of PharmTech Research*.

VIDAL. (2015). *Cetirizine dihydrochloride*. VIDAL.

WHO. (2003). *HACCP*. WHO.

WHO. (2013). *Risk management*. WHO.

## Annexe

### Application des outils de l'évaluation du risque qualité

Techniques et méthodes	Processus d'évaluation des risques				
	Identification du risque	Analyse du risque			Evaluation du risque
		Conséquences	Probabilité	Niveau du risque	
Brainstorming	FA	NA	NA	NA	NA
Interview structuré ou semi structuré	FA	NA	NA	NA	NA
Delphi	FA	NA	NA	NA	NA
Liste de contrôle	FA	NA	NA	NA	NA
Analyse préliminaire des risques (PHA)	FA	NA	NA	NA	NA
Analyse de risque et d'opérabilité (HAZOP)	FA	FA	A	A	A
Analyse du risque et contrôle des points critiques (HACCP)	FA	FA	NA	NA	FA
Evaluation du risque environnemental	FA	FA	FA	FA	FA
« What if ? » (Swift)	FA	FA	FA	FA	FA
Analyse des scénarios	FA	FA	A	A	A
Analyse de l'impact de l'entreprise	A	FA	A	A	A
Analyse des causes profondes	NA	FA	FA	FA	FA
Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)	FA	FA	FA	FA	FA
Arbre de défaillances (FTA)	A	NA	FA	A	A
Analyse par arbre d'événements	A	FA	A	A	NA

Analyse des causes et conséquences	A	FA	FA	A	A
Analyse cause et effet	FA	FA	NA	NA	NA
LOPA	A	FA	A	A	NA
Arbre de décision	NA	FA	FA	A	A
Analyse de la fiabilité humaine	FA	FA	FA	FA	A
Bow tie analysis	NA	A	FA	FA	A
Maintenance centrée sur la fiabilité	FA	FA	FA	FA	FA
Sneak circuit analysis	A	NA	NA	NA	NA
Analyse de MARKOV	A	FA	NA	NA	NA
Simulation de Monte Carlo	NA	NA	NA	NA	FA
Statistique bayésienne	NA	FA	NA	NA	FA
Courbes FN	A	FA	FA	A	FA
Indice de risque	A	FA	FA	A	FA
Matrice de probabilité / conséquence	FA	FA	FA	FA	A
Analyse coût/bénéfice	A	FA	A	A	A
Analyse décisionnelle de critères multiples (MCDA)	A	FA	A	FA	A
<p>FA : Fortement Applicable.</p> <p>NA : Non Applicable.</p> <p>A : Applicable.</p>					

## **Résumé**

Toute industrie pharmaceutique est tenue de répondre à des exigences afin de produire des médicaments de qualité et d'efficacité qui seront prises par les patients en toute sécurité.

L'objectif de ce mémoire est de prouver la faisabilité de l'approche d'évaluation du risque de la qualité au sein de l'industrie Algérienne du médicament, et ainsi, dans le souhait d'une formalisation par les autorités réglementaires et prise en considération par nos industriels.

De ce fait, une telle procédure est recommandée au service d'assurance qualité pour une meilleure maîtrise des difficultés rencontrées lors de la production.

La mise en place d'un projet d'amélioration continue permet à l'entreprise pharmaceutique une meilleure atteinte de ses objectifs.

## **Mots clé**

ICH, Gestion des risques, Evaluation du risque, Risque qualité, Analyse du risque.

## **Abstract**

Every pharmaceutical industry is obliged to meet requirements to produce medicines of quality and efficiency that will be taken by patients safely.

The aim of this thesis is to prove the ability to applicate the approche of quality risk assessment within Algerian drug industry, in order to be formalized by regulatory authorities and our drug manufacturers.

Therefore, such a procedure is recommended to QA department for a better control of the difficulties encounteréd during production.

The implementation of a continuous improvement project allows the pharmaceutical company better achievement of its objectives.

## **Key Words**

ICH, Risk Managemet, Risk assessment , Quality risk, Risk analysis.