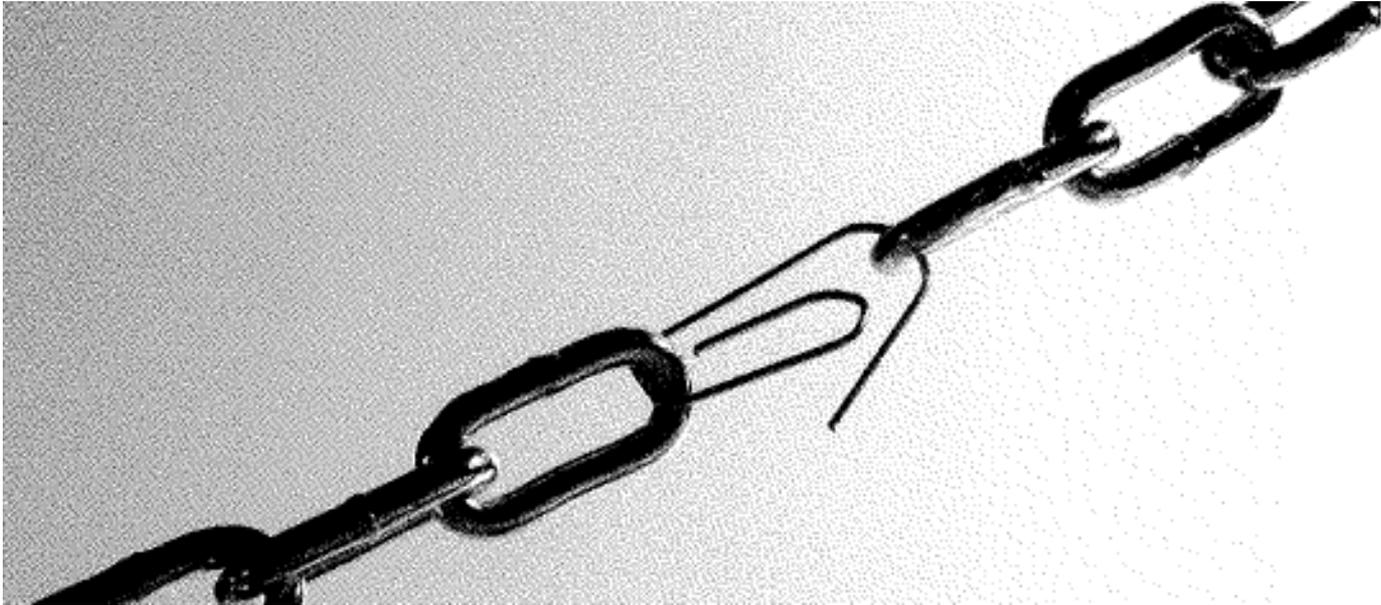


L'Analyse de Risque, un outil indispensable à utiliser sans modération (QRM)

- BASICS
- APPLICATION
- METHODOLOGIE
- TOOLBOX

*QRM= Quality Risk Management



BASICS

Définition du risque

- Le **risque** se définit comme la combinaison de la **probabilité** d'apparition d'un dommage et de sa **gravité**

$$R = F \times G$$

R est le **risque**

F est la **fréquence** d'apparition de la cause du risque

G est la **gravité** de l'effet

Quantification du risque

- La criticité du risque va se calculer de la façon suivante:

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

C est la **criticité du risque**

F est la **fréquence d'apparition de la cause du risque** (on peut utiliser aussi O pour Occurrence)

G est la **gravité de l'effet** (ou S pour Sévérité)

D est la **défectabilité de la cause du risque**

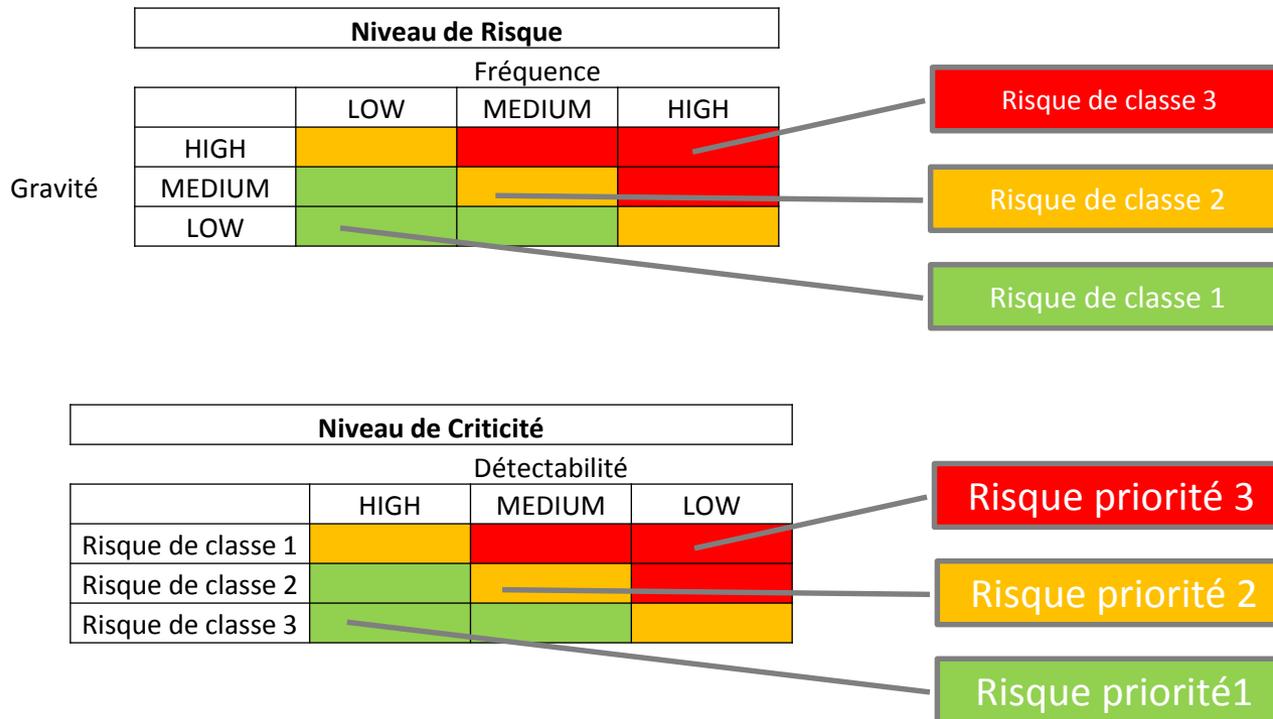
Exemple: Quantification du risque

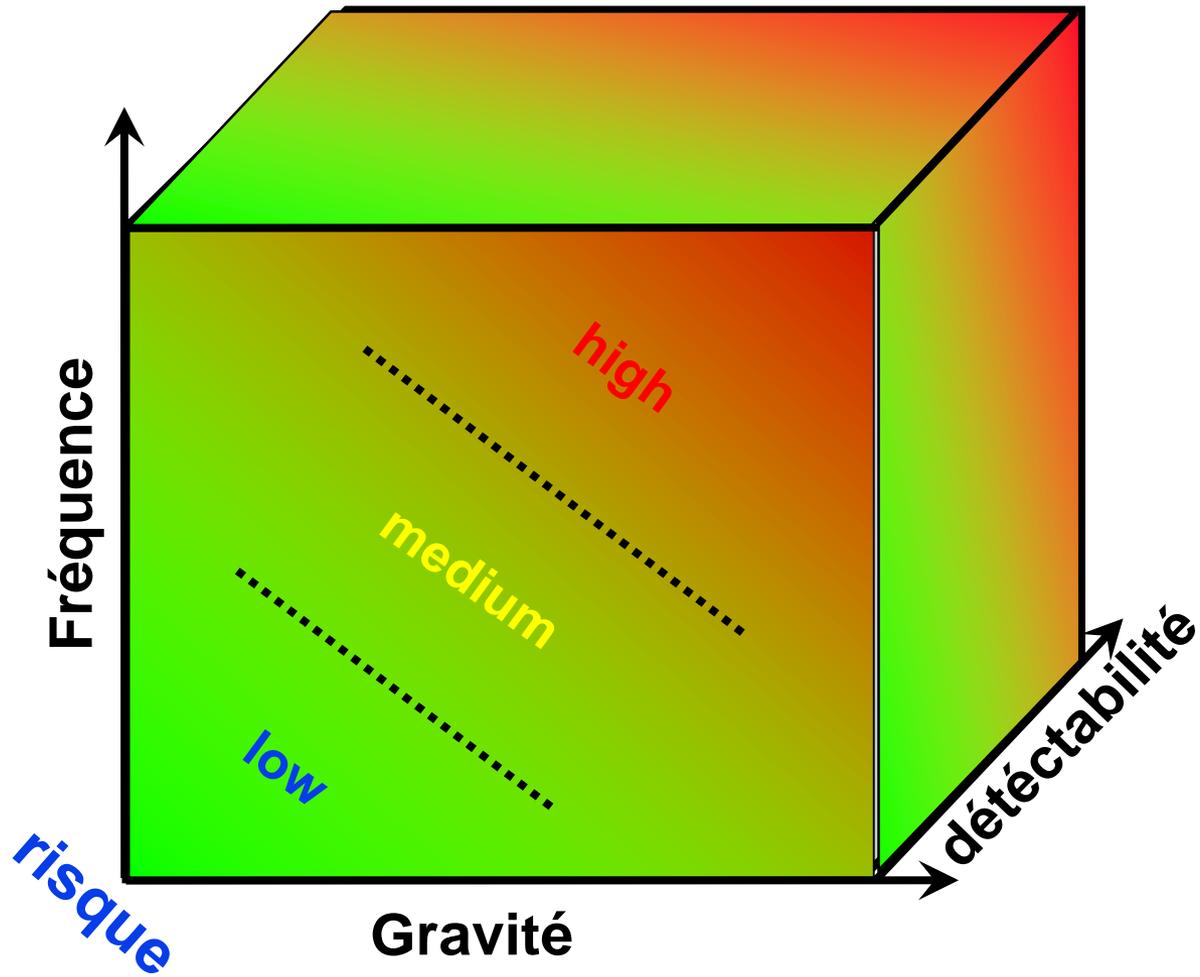
$$\text{Criticité} = \text{Gravité} * \text{Fréquence} * \text{détectabilité}$$

Risque	Score criticité
faible	1 à 8
modéré	9 à 16
élevé	16 à 64

Niveau de gravité (de l'effet)	Critère
4	impact sur les activités, l'organisation et les patients
3	Impact sur les activités avec impact sur l'organisation mais sans impact sur les patients
2	Impact sur les activités sans impact sur l'organisation ni sur les patients
1	Pas d'impact sur les activités du site
Niveau de fréquence (de la cause)	Probabilité d'apparition de la déviation
4	plusieurs fois par mois ou plus
3	plus de 3 fois par an
2	1 à 3 fois par an
1	Moins d'une fois par an
Niveau de détection (de la cause)	Critère
4	la déviation a peu de chance d'être détectée ou est indétectable
3	la détection de la déviation est peu efficace
2	la détection de la déviation est efficace mais pas à 100%
1	toute déviation potentielle est directement détectée

Exemple: Quantification du risque





= quantification du risque

Fréquence x *Détectabilité* x *Séverité*

Refers to

Refers to

Refers to

passé

présent

futur

temps

APPLICATION

INTEGRATE QRM DURING PRODUCT LIFE CYCLE



Pourquoi faire une Analyse de Risques?

- Réglementations et standards internationaux:
 - ICH Q9 (“The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) - novembre 2005
 - FDA Guidance for Industry Q9 Quality Risk Management - juin 2006
 - GMP et BPF (juillet 2008)
 - PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention / Cooperation Scheme PE 010-4) - mars 2014 mais déjà dans la version de 2008
- Requis:
 - Requis légal, Assurances, Pertes d’exploitation
 - Réponse aux autorités
- ...

Analyse de Risques

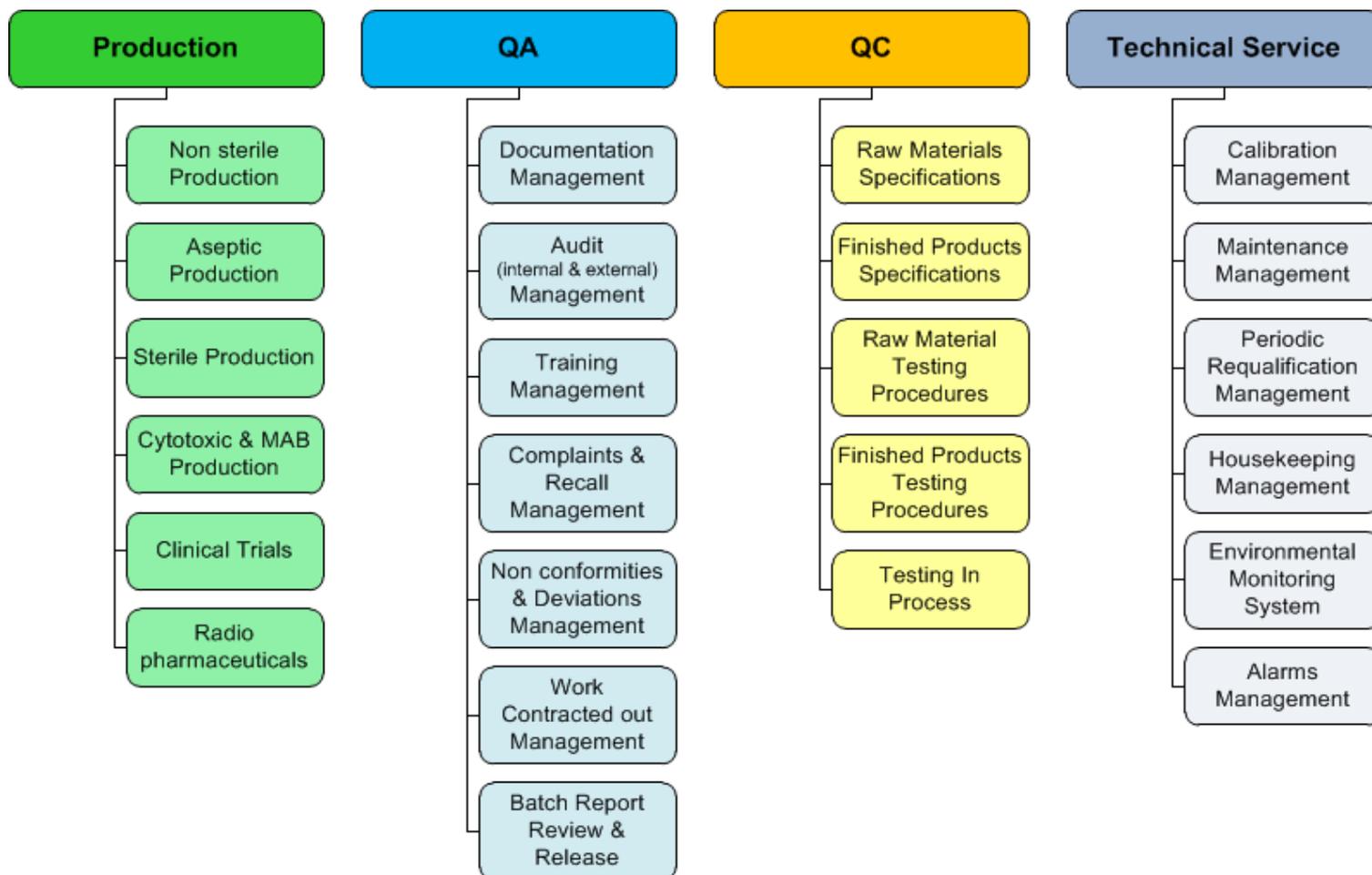
- Une **Analyse de Risque** ou **Risk Assessment** va prouver que le risque est sous contrôle: c'est la **Gestion du Risque** ou **Risk Management**

Gestion du Risque Qualité

- La **Gestion du Risque Qualité** ou **Quality Risk Management**:
 - C'est une démarche systématique afin d'évaluer, de contrôler, de communiquer et de revoir les risques liés à la qualité des produits fabriqués, et ce tout au long de leur cycle de vie.
 - La gestion du risque qualité peut s'appliquer à l'environnement de production, préparation des médicaments mais aussi au développement de ces derniers ainsi qu'à la partie qualité des dossiers à rédiger.
- La **Gestion du Risque Qualité** fait partie du Système Qualité ou **Quality Management System**

Cycle de vie d'un produit

- 4 axes en interaction les uns avec les autres



Quels sont les risques?

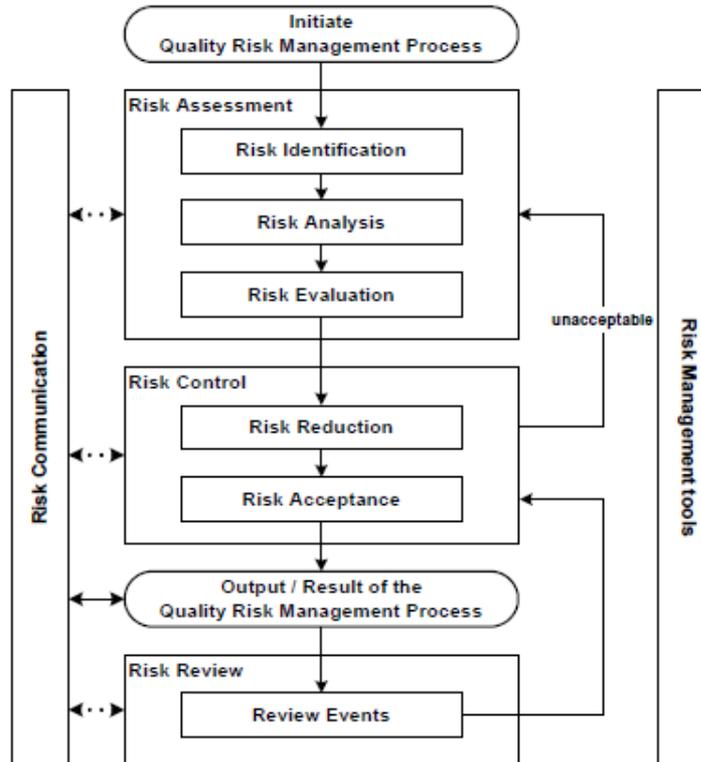
- On parle de différents risques:
 - Risque sécurité (accident sur site du travail)
 - Risque patient
 - Risque produit (qualité, contamination µbio)
 - Risque opérateur (toxicité)
 - Risque environnement de travail
 - Risque équipement, processus
 - ...

METHODOLOGIE

La gestion du Risque Qualité

- La **Gestion du Risque Qualité** ou **Quality Risk Management**:
 - C'est une méthodologie qui comprend **3 étapes**:
 - Evaluation des risques
 - Maîtrise des risques
 - Revue des risques
 - Les deux grands principes de la gestion du risque qualité sont:
 - L'évaluation du risque qualité doit reposer sur la connaissance scientifique, et au final, liée à la protection du patient
 - Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité **doit être proportionné au niveau du risque considéré**

Méthodologie Analyse de Risques



Préparation de l'Analyse de Risque

- Définition du cadre
- Quels sont les risques que l'on va envisager?
- Quelles étapes de production va-t-on analyser?
- Quel est la finalité de cette analyse de risque?
- Définition de l'équipe nécessaire pour répondre aux questions posées par ce risque
- Compétences dans les domaines étudiés: QA, Engineering, Production, Maintenance, Expert technique, ...

Préparation et Etape I

- Cartographie des Processus

Processus	Etape critique	Qui?	Du?	Quand?	Liste d'équipements	Procédures associées
Prescription	Situation clinique demandant une prescription	Patient	Hôpital de jour		logiciel	Foction des R/ (prescriptions) reçues pour la préparation des cures cyto. avec la liste des contrôles à effectuer, par qui, à quelle fréquence.
	Prescription cyto. ou cyto. + mAb	Médecin	Pharmacie	J1	PC, téléphone fixe et portable	
	Réception d'une R/ informatique	Assistant et Médecin ou	PC			
	Vérification informatique	Phicoe	PC bureau			
	Check dose à prélever, schéma, date, poids, taille, surf. Corp., réduction dose	den/assistants	bureau salle blanche		Imprimante	
Préparation	Printing du matériel	Assistant	salle blanche		système csi	
	Décartonnage cyto sans rangement	Assistant ?	pharmacie, NC	J1	1 poubelle jaune R2 (SU)	
	Picking des produits	Assistant	salle blanche		1 frigo mAb, bacs	
	Étiquetage de la poche	Assistant	salle blanche		1 frigo cyto et 1 frigo essais cliniques, bacs	
	désinfection / stérilisation	Assistant	blanche, vis, isolat		isolateur, bac de décontamination	
Production sous isolateur	Nettoyage intérieur isolateur	Assistant	isolateur	J1	1 isolateur cyto (+ 1 réserve) + 1 isolateur As	SOP utilisation isolateur (entretien, entrée)
	Installation du change	Assistant	isolateur			
	Préparation des poches	Assistant	isolateur		1 poubelle jaune aiguilles sous isolateur	
Conditionnement	Sortie de la poche de l'isolateur	Assistant	salle blanche		1 pachoiffe	
	Emballage sac zip	Assistant	salle blanche		sac zip	
	Étiquette cyto sur le sac	Assistant	salle blanche		bac de transport	
	Emballage 3 jar de la lumbrie	Assistant	salle blanche		1 poubelle jaune R2 (SU)	
	Bac de transport	Assistant	salle blanche			
Stockage	Évaluation des poubelles R2 2x/jour	Hôpital	salle blanche			
	Température ambiante		salle blanche près flux ou pas?		1 frigo Cyto (ou frigo commun?) 1 frigo Mab (ou frigo commun?)	
Contrôle Qualité	Frigo					
	mirage	assistant	salle blanche			
	emballage sac zip	pharmadeu	QC		panneaux lumineux blanc et noir gr mirage	SOP test de contrôle
	Vérification produit fini	pharmadeu				
Expédition	Identification					
	Bac de transport dans sac d'envoi	Assistant	salle blanche	J1	bacs de transport	
Assurance Qualité	Estretien annuel isolateur		salle blanche		Compteur particulaire	SOP tests envois dans isolateur et locaux
	Prélevement bactérien, particules		salle blanche		impacteur d'air	SOP Media Filtr
	Paramètres Flux		salle blanche			SOP qualifications périodiques

- Identification des causes

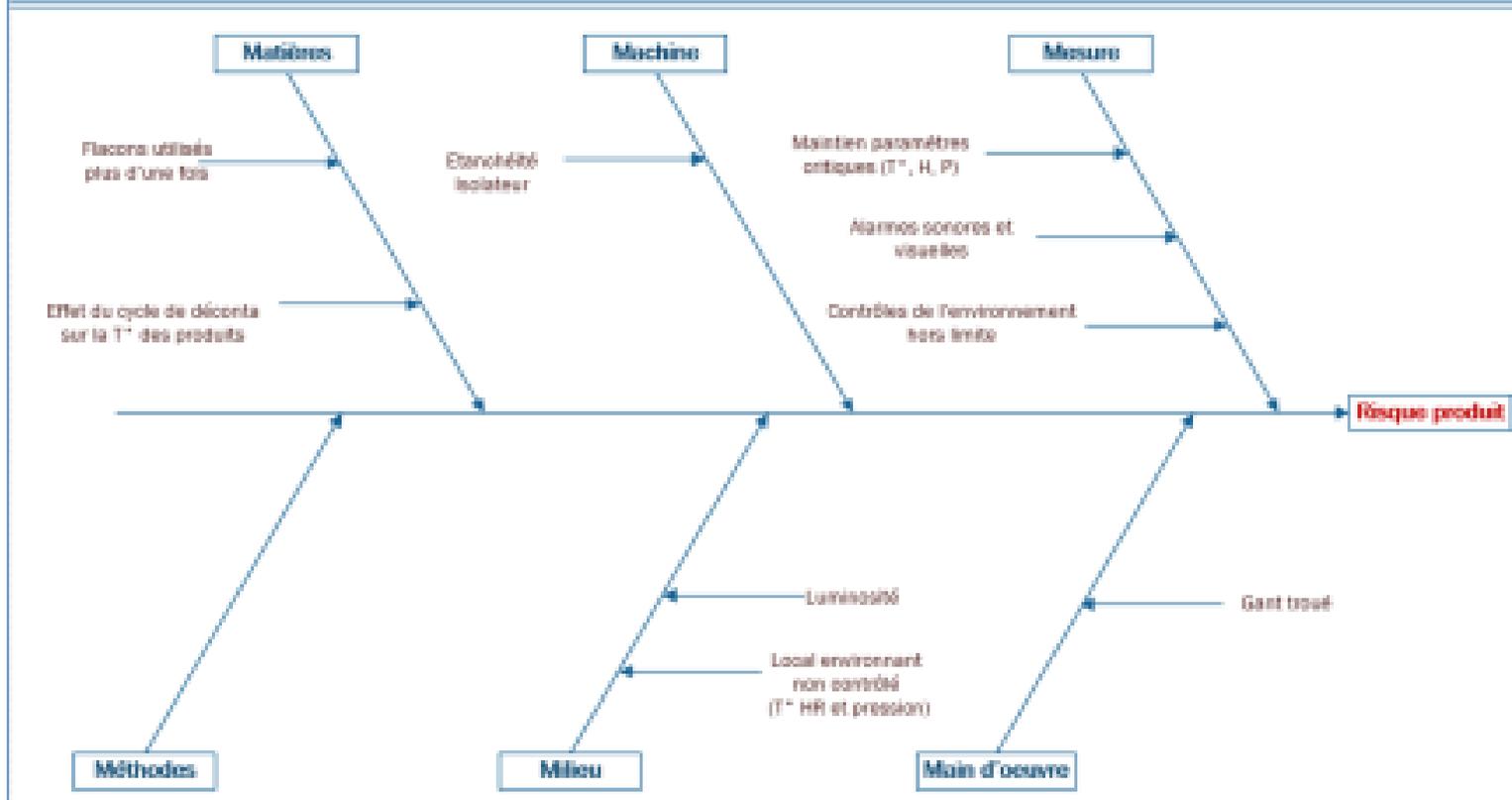


- Evaluation du Risque

Déviaton potentielle	Effet de la déviaton (effet)	Gravité	Cause de la déviaton	Fréquence (mois)	Contrôle (à mettre en place)	Déteabilité (Cause)	Critéité
Pression de l'isolateur hors limite (paramètre critique)	risque produit	5	Dysfonctionnement de l'isolateur	2	Régulation des paramètres critiques -Alarmes sonores et visuelles	1	10
HR de l'isolateur hors limite (paramètre critique)	risque produit	3	Dysfonctionnement de l'isolateur	2	Régulation des paramètres critiques -Alarmes sonores et visuelles	1	6
Température de l'isolateur hors limite (paramètre critique)	risque produit	3	Dysfonctionnement de l'isolateur	2	Régulation des paramètres critiques -Alarmes sonores et visuelles	1	6
Étanchéité isolateur	risque produit	5	problème d'étanchéité isolateur	2	Test étanchéité avant produit contrôle visuel	1	10
agressivité du cycle de décontam vis-à-vis de produits	risque produit	4	Impact du cycle de déconta	4	Validation de la décontamination au VHP: PQ complet	1	16
Erreur sur les produits entrés dans l'isolateur	risque produit	4	pas d'identification ou erronée	2	Procédure d'identification -Conteneur transparent	2	16
Produit multi usage contaminé	risque produit	5	problème d'étanchéité container	2	validation en worst case	4	40
Mauvaise assise	risque préparateur	2	Ergonomie pas adaptée	2	Prevoir un repose pieds	2	8
Plan de travail trop haut ou trop bas	risque préparateur	2	Ergonomie pas adaptée	2	Prevoir un plan de travail ajustable en hauteur	2	8
Niveau sonore trop élevé	risque préparateur	3	Ergonomie pas adaptée	2	spécifications CAC	3	18
Luminosité	risque préparateur	3	Ergonomie pas adaptée	2	spécifications CAC	3	18
Bris de flacon	risque préparateur	5	mauvaise manipulation	2	Procédure bris de flacon	1	10
Sant trou	risque préparateur	5	usure ou mauvaise manipulation	2	Fréquence de changement test intégrité des gants	2	20
temps de décontamination	risque préparateur	5	cycle trop long ou trop court par rapport à l'aspect de production	2	simulation par rapport à données de production actuelles	2	20
Fuite isolateur	risque préparateur	2	Problème d'étanchéité de l'isolateur	2	Travail en dépression test d'étanchéité journalier	3	12
Bris de flacon	cross contamination	5	plan de travail pas adapté	2	Procédure bris de flacon	1	10
contamination gant	cross contamination	4	mauvaise manipulation	4	Procédure de changement des gants et fréquence	2	32
nettoyage insuffisant	cross contamination	5	enceinte difficile à nettoyer (recoins, charnières...)	2	Procédure de Nettoyage -Monitoring de l'environnement -Validation du nettoyage	2	20
Chargement/déchargement produits	cross contamination	4	Mauvaise manipulation des paniers isolateur	2	Design des paniers	3	24

Processus	Etape critique	Qui?	Où?	Quand?	Liste d'équipements	Procédures associées
Prescription	Situation clinique demandant une prescription	Patient	Hôpital de jour		logiciel	-Gestion des R/ (prescriptions) recues pour la préparation des cures cytos: avec la liste des contrôles à effectuer, par qui, à quelle étape....
	Prescription cytos OU cytos +mAB	Médecin	Pharmacie	J1		
	Réception d'une R/ Informatique	n/assistant c	PC		PC, téléphone fixe et portable	
	Validation informatique	Médecin ou i				
	Check dose à prélever, schéma, date, poids, taille, surf. Corp., réduction dose	Phcien	PC bureau			
Impression étiquettes et fiche de préparation	ycien/assistab	bureau salle blanche		imprimante		
Préparation	Picking du matériel	Assistant	salle blanche	J1	système clos	
	Décartonnage cytos avant rangement	Assistant ?	pharmacie, NC		1 poubelle jaune B2 (50L)	
	Picking des produits	Assistant	salle blanche		1 frigo mAB, bacs	
	étiquetage de la poche	Assistant	salle blanche		1 frigo cytos et 1 frigo essais cliniques, bacs	
	désinfection / stérilisation	Assistant	salle blanche, sas, isolat		isolateur, sas de décontamination	
Production sous isolateur	Nettoyage intérieur isolateur	Assistant	isolateur	J1	1 isolateur cyto (+ 1 réserve) + 1 isolateur Ac	SOP utilisation isolateur (entretiens, entrée,
	Installation du champ	Assistant	isolateur		1 poubelle jaune aiguilles sous isolateur	
	Préparation des poches	Assistant	isolateur			
Conditionnement	Sortie de la poche de l'isolateur	Assistant	salle blanche		1 pactosafe	
	Emballage sac zip	Assistant	salle blanche		sac zip	
	Etiquette cyto sur le sac	Assistant	salle blanche		bac de transport	
	Emballage à l'abri de la lumière	Assistant	salle blanche			
	Bac de transport	Assistant	salle blanche		1 poubelle jaune B2 (50L)	
	Evacuation des poubelles B2 2x/jour	hôpital	salle blanche			
Stockage	Température ambiante		salle blanche près flux ou pas?		1 frigo Cyto (ou frigo commun?)	
	Frigo				1 frigo Mab (ou frigo commun?)	
Contrôle Qualité	mirage	assistant	salle blanche			
	emballage sac zippé					
	Vérification produit fini	pharmacien	QC		panneaux lumineux blanc et noir pr mirage	SOP test de contrôle
Identification	pharmacien					
Expédition	Bac de transport dans sas d'envoi	Assistant	salle blanche	J1	Bacs de transport	
Assurance Qualité	Entretien annuel isolateur		salle blanche		Compteur particulière	SOP tests enviro dans isolateur et locaux
	Prélèvement bactériolo, particules		salle blanche		Impacteur d'air	SOP Media fills
	Paramètres Flux		salle blanche			SOP requalifications périodiques

Isolateur pour Préparations aseptiques toxiques



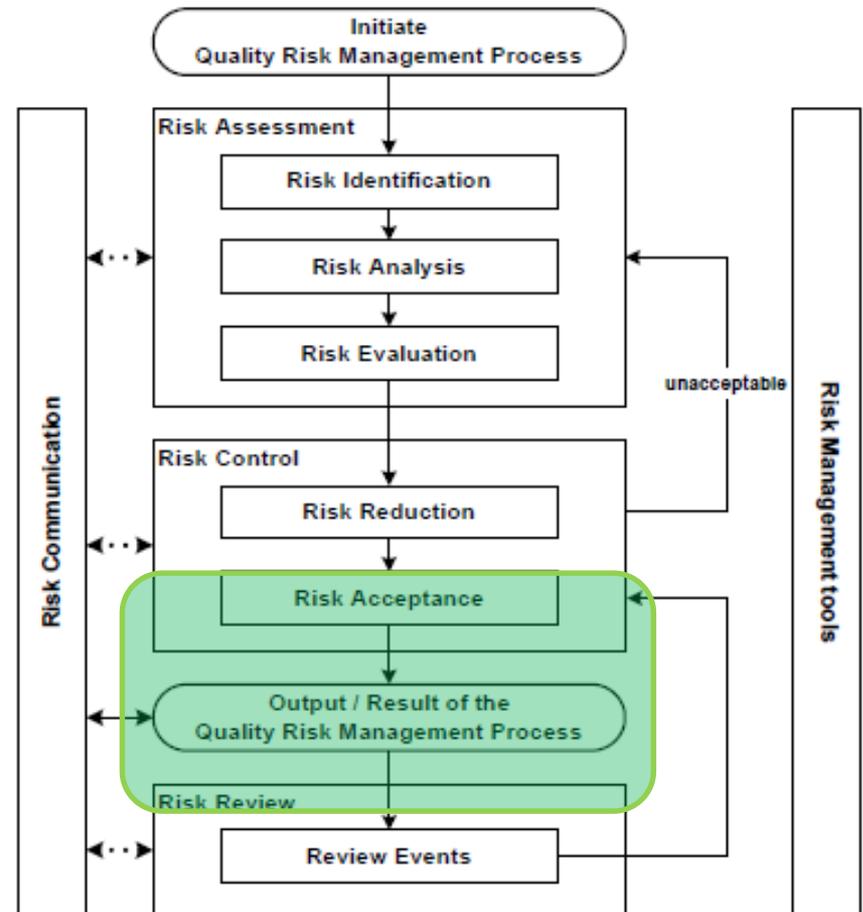
Déviation potentielle	Effet de la déviation	Gravité	Cause de la déviation	Fréquence	Contrôle (à mettre en place)	DéTECTABILITÉ	Criticité
		(effet)		(cause)		(Cause)	
Pression de l'isolateur hors limite (paramètre critique)	risque produit	5	Dysfonctionnement de l'isolateur	2	-Régulation des paramètres critiques -Alarmes sonores et visuelles	1	10
HR de l'isolateur hors limite (paramètre critique)	risque produit	3	Dysfonctionnement de l'isolateur	2	-Régulation des paramètres critiques -Alarmes sonores et visuelles	1	6
Température de l'isolateur hors limite (paramètre critique)	risque produit	3	Dysfonctionnement de l'isolateur	2	-Régulation des paramètres critiques -Alarmes sonores et visuelles	1	6
Étanchéité isolateur	risque produit	5	problème d'étanchéité isolateur	2	Test étanchéité avant prod et contrôle visuel	1	10
agressivité du cycle de décontamination à-vis de produits	risque produit	4	Impact du cycle de décontamination	4	Validation de la décontamination au VHP: PQ complet	1	16
Erreur sur les produits entrés dans l'isolateur	risque produit	4	pas d'identification ou erronée	2	-Procédure d'identification -Container transparent	2	16
Produit multi usage contaminé	risque produit	5	problème d'étanchéité container	2	validation en worst case	4	40
Mauvaise assise	risque préparateur	2	Ergonomie pas adaptée	2	Prévoir un repose pieds	2	8
Plan de travail trop haut ou trop bas	risque préparateur	2	Ergonomie pas adaptée	2	Prévoir un plan de travail ajustable en hauteur	2	8
Niveau sonore trop élevé	risque préparateur	3	Ergonomie pas adaptée	2	specifications CSC	3	18
Luminosité	risque préparateur	3	Ergonomie pas adaptée	2	specifications CSC	3	18
Bris de flacon	risque préparateur	5	mauvaise manipulation	2	Procédure bris de flacon	1	10
Gant troué	risque préparateur	5	usure ou mauvaise manipulation	2	-fréquence de changement -test intégrité des gants	2	20
temps de décontamination	risque préparateur	5	cycle trop long ou trop court par rapport à capacité de production	2	simulation par rapport à données de production actuelles	2	20
Fuite isolateur	risque préparateur	2	Problème d'étanchéité de l'isolateur	2	-travail en dépression -test d'étanchéité journalier	3	12
Bris de flacon	cross contamination	5	plan de travail pas adapté	2	Procédure bris de flacon	1	10
contamination gant	cross contamination	4	mauvaise manipulation	4	Procédure de changement des gants et fréquence	2	32
nettoyage insuffisant	cross contamination	5	enceinte difficile à nettoyer (recoins, charnières,...)	2	-Procédure de Nettoyage -Monitoring de l'environnement -Validation du nettoyage	2	20
Chargement/ déchargement produits	cross contamination	4	Mauvaise manipulation des paniers isolateur	2	Design des paniers	3	24

Etape II: Maîtrise du Risque

- La Maîtrise du Risque inclut la décision **d'accepter** les risques ou de les **diminuer**.
- Le but est de **ramener le risque à un niveau acceptable**.
- La maîtrise du risque peut se focaliser sur les questions suivantes:
 - Les risque dépasse-t-il un niveau acceptable ?
 - Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer les risques ?
 - Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?
 - La maîtrise des risques identifiés génère-t-elle de nouveaux risques ?

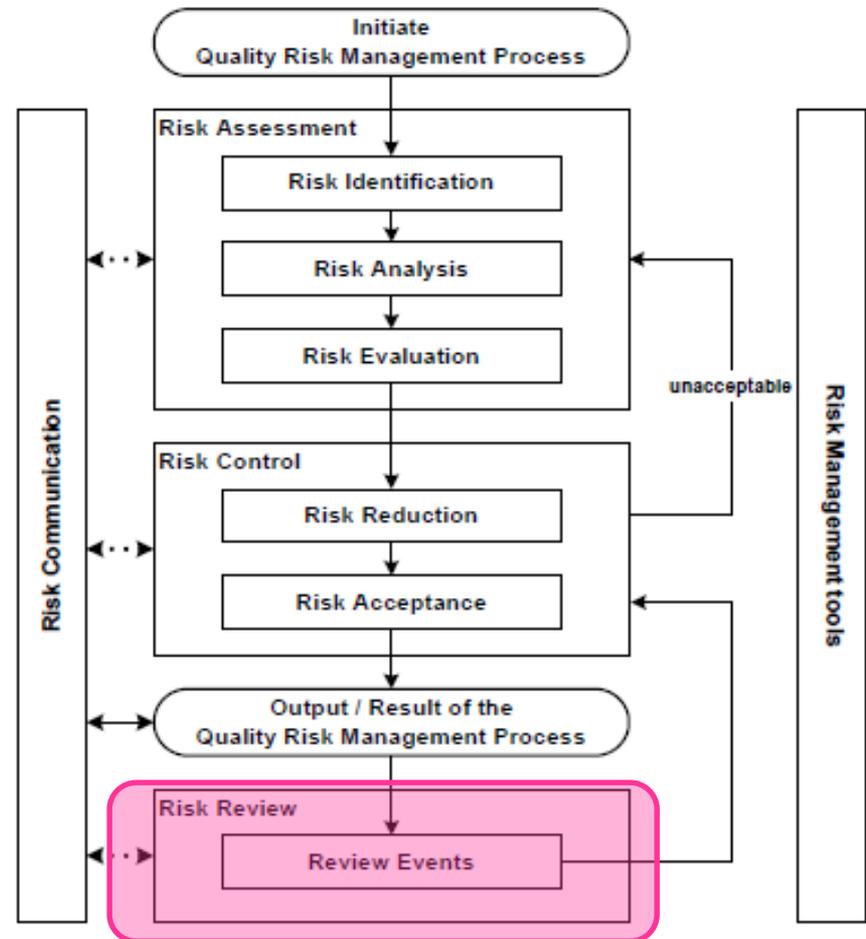
Etape II: Maîtrise du Risque

- Réduction du risque: tous les processus permettant de diminuer la gravité, la fréquence ou d'améliorer la détection du risque (ensuite, quantifier le nouveau risque)
- Etablissement d'un plan d'action qui reprend tous les contrôles à mettre en place pour que les risques soient acceptables
- Acceptation du risque



Etape III: Revue du Risque

- Analyse des résultats du monitoring
- Analyses des non conformités
- APR: Revue Annuelle des Produits
- Requalifications périodiques



Apports de l'Analyse de Risques

- L'analyse de risque est **un outil** indispensable qui permet de **moduler** votre réponse à une exigence
 - Eviter la surqualité où elle n'est pas nécessaire
- Une analyse de risque doit toujours être **documentée**
 - Justification objective de vos choix
- Une analyse de risque doit toujours être réalisée en équipe **multidisciplinaire**
 - Vision macroscopique de tous les acteurs de l'hôpital

TOOLBOX

La boîte à outils

- Méthodes de base pour faciliter la gestion du risque
 - Les diagrammes, les formulaires de vérification, les cartographies de processus, les schémas de cause à effets (appelés aussi diagramme en arête de poisson ou Ishikawa)
- Analyse des modes de défaillance et de leurs effets:
 - AMDE – FMEA: Failure Mode Effects Analysis
- Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité:
 - AMDEC – FMECA: Failure Mode, Effects and Criticality Analysis

La boîte à outils

- Analyse des risques et maîtrise des points critiques :
 - HACCP: Hazard Analysis and Critical Control Points
- Analyse des risques et d'exploitabilité:
 - HAZOP: Hasard Operability Analysis

La boîte à outils

- Analyse préliminaire des risques:
 - PHA: Preliminary Hazard Analysis
- Analyse des défaillances:
 - FTA: Fault Tree Analysis
- Classement et filtration des risques:
 - Risk ranking & filtering
- Outils statistiques complémentaires
 - Supporting statistical tools