

Master en Pharmacie Travail Personnel de Recherche

Validation d'un système de gestion de production
assisté par ordinateur à l'hôpital : utilisation de
l'analyse de risques

présenté à la

Faculté des Sciences de
L'Université de Genève

par

Najat Laghribi

Unité de recherche

Pharmacie centrale du CHUV

Directeur de l'unité

Prof. Farshid Sadeghipour

Encadrants responsables

Dr Christine Lebland
Mme Marie-Christine Grouzmann
Dr Grégory Podilsky
Prof Farshid Sadeghipour

Genève
2015

REMERCIEMENTS

Ce travail n'aurait pas pu être réalisé sans la précieuse collaboration de nombreuses personnes que je tiens à remercier.

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Farshid Sadeghipour, Pharmacien Chef du service de Pharmacie du CHUV, pour m'avoir permis de réaliser ce travail et pour m'avoir donnée la possibilité de découvrir le milieu hospitalier.

Mes sincères remerciements reviennent à mes superviseurs durant ce travail de master, Mme Marie-Christine Grouzmann, Pharmacien Chef de Projet, je suis honorée d'avoir pu travailler à vos côtés, vous m'avez fait confiance pour les présentations d'AMDEC et je vous remercierai jamais assez de votre soutien et de votre gentillesse tout au long de ce travail. Je remercie également Dr Christine Lebland, Pharmacien Responsable des Fabrication par lot pour sa bonne humeur, sa disponibilité et de m'avoir orientée au début et tout au long de ce projet. Je remercie Dr Gregory Podilsky, Pharmacien Responsable de production de m'avoir intégrée au sein de votre service et je vous remercie de vos précieux conseils.

Je vous remercie d'avoir rendu ce travail aussi plaisant que vous l'êtes.

Mes remerciements vont également à toutes les personnes du groupe de travail qui ont collaboré pendant des semaines à ce projet, et qui ont toujours répondu présents aux séances d'AMDEC.

Je remercie Gloria et Patrice, deux préparateurs adorables avec qui j'ai pu partager de très bons moments et qui m'ont été d'une grande aide pour ce travail. Du fond du cœur, merci à vous de votre sympathie. Je n'oublie pas les personnes du service de fabrication qui ont toujours été disponibles et merci de m'avoir aussi bien intégrée.

Je remercie Mr Marc Voeffray, Pharmacien de la Pharmacie Internationale à Lausanne, de m'avoir initiée sur BP'Prep, je vous remercie de vos conseils et de cet accueil chaleureux dont j'ai eu droit en visitant vos locaux. Mes remerciements vont également au Professeur Bonnabry Pascal Pharmacien Chef du service de Pharmacie du HUG d'avoir pris le temps de m'éclairer sur l'AMDEC. J'en profite pour remercier tous les hôpitaux qui m'ont accordé du temps en répondant à toutes les questions sur le logiciel BP'Prep.

J'adresse de chaleureux remerciements à mes amis et camarades de classe Maxime et Sarah pour ce soutien et tous ces bons moments partagés durant ces quelques mois de stage.

J'offre également mes remerciements aux membres de la Pharmacie du CHUV qui m'ont permis de travailler dans un environnement agréable.

Je tiens du fond du cœur à remercier mon fiancé Yâsin de m'avoir toujours soutenue dans les moments de doutes, pour ses encouragements et pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, je remercie Dieu chaque jour de t'avoir mis sur mon chemin. Je remercie également mes amis de toujours Sabrina, Wiem, Margot, Maroua, Amine et Amro pour votre amitié authentique, les moments de complicité si précieux et pour vos encouragements.

Enfin, un immense merci à ma famille que j'aime, à qui je dois la chance de pouvoir réaliser mes études, pour leur soutien, leur dévouement et leur confiance.

Abstact

INTRODUCTION : Au sein de l'unité de fabrication, le logiciel BP'Prep est choisi comme système de gestion de fabrication par lots. FileMakerpro est la base de données actuellement utilisée pour la fabrication par lot au sein du CHUV. La traçabilité sur cette base de données est faible et peut aboutir à des erreurs très conséquentes. Cependant, l'introduction d'un nouvel outil de gestion de production doit s'accompagner d'une réflexion autour des organisations afin de les sécuriser. Une analyse de risques a été réalisée durant ce travail pour étudier tous les modes de défaillances.

METHODOLOGIE : Afin d'anticiper et de réduire les risques du logiciel BP'Prep, une analyse de risque de type AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances Et de leur Criticité) est réalisée concernant le process de fabrication par lots. Cette analyse a consisté dans un premier temps à identifier et évaluer les modes de défaillances sur FileMakerpro, cela a permis de prioriser nos actions de maîtrise des risques sur BP'Prep. Dans un deuxième temps, les risques les plus critiques sur FileMakerpro ainsi que les risques relevés par benchmarking ont été testés et évalués sur BP'Prep.

RESULTATS : Parmi les vingt risques identifiés sur FileMakerpro, six risques sont considérés comme critiques en considérant les indices de criticité les plus élevés et le seuil d'acceptabilité défini par le groupe de travail. Parmi les 14 risques majeurs, la différenciation des risques majeurs n'a pas pu se faire sur base des indices de criticités (IC), car le choix du seuil n'a pas été discriminant. Pour distinguer les risques majeurs, une matrice de criticité a été suivie selon la procédure du CHUV. Un risque est ressorti comme inacceptable, 9 risques nécessitent un contrôle de suivi et 4 risques sont considérés comme mineurs. La dernière étape de priorisation des risques a été faite selon la base des IC les plus élevés et supérieurs à 100. Au total, sept risques ont été priorisés et considérés comme critiques, quatre risques majeurs demandent un suivi de contrôle et neuf risques sont acceptables en termes de criticité.

DISCUSSION : L'analyse présente un certain nombre de limites comme le manque d'exhaustivité et de subjectivité de l'évaluation des risques. Il a été difficile de discriminer les risques mineurs des risques majeurs sur base des indices de criticité (IC). Afin de n'écarter aucun risque critique, une matrice de criticité a permis de les distinguer et de souligner qu'un risque critique parmi les majeurs devait être priorisé. Cette analyse a toutefois mis en évidence que le nouveau logiciel BP'Prep a permis de réduire ou même éliminer les risques les plus critiques. A titre comparatif, l'évaluation sur BP'Prep des risques les plus critiques a été estimée et la somme des IC a fortement diminué, seul un risque reste critique sur BP'Prep.

CONCLUSION : Afin de vérifier au mieux la validité de l'analyse et la pertinence des actions de réductions de risques sur BP'Prep, une analyse des modes de défaillances et de leur criticité devrait être envisagée sur le logiciel BP'Prep après une utilisation optimale en routine. La nécessité de former le personnel à ce système de gestion et la mise à jour du logiciel facilitera l'utilisation en production.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMDEC	Analyse des Modes de Défaillances et de Criticité
APR	Analyse Préliminaire des Risques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CATO	Computer Aided Therapy for Oncolgy
CIVAS	Centralised Intravenous Additive Services : <i>Service de préparation centralisé visant à mettre à disposition des utilisateurs des solutions injectables prêtes à l'emploi.</i>
CSV	Computer System Validation
ERP	Entreprise Ressource Planning
FAME	Fabrication AMElioration
FEFO	First Entered First Ordered
FDA	Food and Drug Administration
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice
GPAO	Gestion de Production Assistée Par Ordinateur
HACCP	Hazard Analysis of Critical Control Points
IC	Indice de criticité
ICH	International Commun Harmonization
IPR	Indice de Priorité de Risque
ISO	International Organization for Standardization
MCA	Medicines Control Agency
MOP	Mode Operatoire
MP	Matières Premières
P.I.C.'s	Pharmaceutical Inspection Cooperative Schemes
RPN	Risk Priority Number
TPN	Total Parenteral Nutrition

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	6
1.1. CHUV [1].....	6
1.2. ORGANISATION ET MISSIONS DE LA PHARMACIE DU CHUV	6
1.2.1. <i>Organisation</i>	6
1.2.2. <i>L'unité de fabrication (FAB9)</i>	6
1.3. LES GESTIONS DE PRODUCTION ASSISTÉES PAR ORDINATEUR (G.P.A.O).....	7
1.4. MANAGEMENT DU RISQUE	12
1.4.1. <i>La gestion des risques</i>	12
1.4.2. <i>Anticiper et gérer les risques [13,14]</i>	12
1.4.3. <i>Modes de défaillances d'un système complexe</i>	12
1.4.4. <i>L'analyse de risques</i>	13
1.4.4.1. But Les différentes méthodes d'identification et d'analyse des risques a priori	14
1.4.4.2. Analyse Préliminaire des Risques (APR) [17].....	15
1.4.4.3. AMDE ET AMDEC [17]	15
1.4.4.4. L'Arbre des défaillances [17].....	16
1.4.4.5. Synthèse des différentes méthodes d'analyse de risque.....	17
2. OBJECTIF DE L'ÉTUDE	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
3. MATÉRIEL/MÉTHODE	17
3.1. RECHERCHES PRÉLIMINAIRES	17
3.2. OUTILS RÉGLEMENTAIRES UTILISÉS.....	17
• <i>Références externes</i>	17
• <i>Références internes</i>	18
3.3. L'AMDEC : MÉTHODE DE CHOIX	18
3.3.1. <i>Composition du groupe de travail</i>	19
3.3.2. <i>Brainstorming</i>	19
3.3.3. <i>Evaluation des modes de défaillances sur FileMakerpro</i>	19
3.3.3.1. Elaboration des paramètres d'évaluation et de décision	19
3.3.4. <i>Identification et Evaluation des modes de défaillances sur BP'PREP</i>	21
3.4. VALIDATION DE L'INTERFACE ENTRE LES BALANCES ET LE LOGICIEL BP'PREP.....	22
4. RÉSULTATS	22
4.1. IDENTIFICATION DES MODES DE DÉFAILLANCES SUR FILEMAKERPRO	22
4.2. ÉVALUATION DES MODES DE DÉFAILLANCES	22
4.2.1. <i>Calcul des IC et détermination du seuil de criticité</i>	22
4.2.2. <i>Matrice de criticité</i>	24
4.3. HIÉRARCHISATION DES MODES DE DÉFAILLANCES SANS TENIR COMPTE DU SEUIL.....	24
4.4. ÉVALUATION COMPARATIVE DES MODES DE DÉFAILLANCE ENTRE LES DEUX SYSTÈMES	26
4.5. RÉCAPITULATIF DES ÉTAPES DE PRIORISATION DES RISQUES	27
5. DISCUSSION	27
5.1. IDENTIFICATION ET ÉVALUATION DES MODES DE DÉFAILLANCE SUR FILEMAKERPRO	27
5.2. IDENTIFICATION ET ÉVALUATION DES MODES DE DÉFAILLANCES SUR BP'PREP	29
5.2.1. <i>Benchmarking</i>	30
5.2.2. <i>Risques critiques sur BP'Prep</i>	30
5.3. LIMITATION ET AVANTAGES DE L'AMDEC	32
5.4. VALIDATION DE L'INTERFACE BALANCE-BP'PREP.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	32
7. BIBLIOGRAPHIE	34
8. ANNEXES	37

1. Introduction

1.1. CHUV [1]

Le CHUV est un centre hospitalier universitaire d'envergure européenne. Il fait partie des cinq hôpitaux universitaires suisses, avec Bâle, Berne, Genève et Zurich. Dans le domaine des soins, le CHUV joue un double rôle :

- Un rôle d'hôpital général pour les habitants de l'agglomération lausannoise,
- Un rôle d'hôpital de soins aigus et spécialisés pour l'ensemble de la population du canton de Vaud et d'une partie de la Suisse romande.

1.2. Organisation et missions de la Pharmacie du CHUV

1.2.1. Organisation

La pharmacie centrale est un service intégré au Département des Laboratoires. Ce service est constitué de 80 collaborateurs de différentes catégories socioprofessionnelles. Les collaborateurs sont répartis dans cinq unités : l'unité de direction, de production, de logistique pharmaceutique, d'assistance pharmaceutique et pharmacie clinique et de contrôle qualité. Chacune de ces unités est dirigée par un pharmacien responsable. Afin de mieux comprendre le fonctionnement de la pharmacie centrale, un organigramme se trouve en annexe 1.

- L'Unité de direction définit la politique du service, met à disposition les moyens nécessaires à la réalisation des prestations et assure les relations avec la direction du CHUV et les instances externes (politiques, universitaires et professionnelles),
- L'Unité de logistique pharmaceutique dont la mission est d'approvisionner l'ensemble des unités de soins en médicaments, réactifs et produits chimiques,
- L'Unité d'assistance pharmaceutique et de pharmacologie clinique contribue à la sécurisation du processus global « médicaments » (préparation, dispensation et administration),
- L'Unité de production fabrique des médicaments non disponibles sur le marché mais indispensables à la pratique d'une médecine hospitalière de pointe,
- L'Unité de contrôle de qualité est garante de la qualité des fabrications internes et réalise des études de stabilité et/ou de compatibilité.

1.2.2. L'unité de fabrication (FAB9)

Dans l'unité de production du CHUV, deux types de fabrication sont effectuées : les fabrications nominales individuelles et les fabrications par lots.

La fabrication des médicaments par lots au sein de ce service se fait dans le respect des règles de l'assurance qualité correspondant aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) imposées par l'agence réglementaire suisse des produits thérapeutiques Swissmedic [2].

Missions

- Mettre à disposition du patient des médicaments ne se trouvant pas dans le commerce notamment en pédiatrie.
- Accroître la sécurité du personnel soignant et des patients en fournissant des médicaments à risque prêts à l'emploi (cytostatiques, TPN).
- Apporter une économie à l'institution par l'utilisation rationnelle des médicaments onéreux.
- Offrir une assistance pharmaceutique pour le corps médical sur les médicaments fabriqués ou reconstitués par le secteur de la fabrication.

Organisation

L'unité de fabrication est subdivisée en 2 sous-unités qui sont les suivantes :

1. Fabrications nominales individualisées : TPN, Cytotoxiques (CIVAS*) et antibiotiques.
2. Fabrications par lots (stériles et non stériles).

Les médicaments fabriqués par lots sont :

- Les médicaments essentiels n'existant plus dans le commerce,
- Les médicaments dont les dosages et les concentrations existants dans le commerce ne sont pas adaptés à la clinique,
- Certains médicaments en phase d'essais cliniques.

Contexte informatique au sein de l'unité de production

Actuellement, la pharmacie du CHUV bénéficie d'un logiciel gravimétrique d'aide à la préparation des chimiothérapies, le logiciel CATO™ et d'une base de données pour les fabrications par lot FileMakerPro qui permet de générer un numéro de lot et d'informatiser un protocole. La traçabilité sur cette base de données est faible et peut malencontreusement aboutir à des erreurs très conséquentes.

Le projet FAME (Fab AMElioration) a donc été mis en place dans le but de supprimer FileMakerPro pour toutes les fabrications. Le logiciel CATO est ressorti comme celui qui correspond le mieux au cahier des charges pour les médicaments bénéficiant d'une préparation nominale individualisée. Pour la fabrication par lot, le choix s'est porté sur le logiciel BP'Prep qui répondait au mieux au cahier des charges préétabli. Une évaluation comparative de plusieurs logiciels sur le marché a orienté le choix vers BP'Prep du fournisseur Accoss et a confirmé le potentiel de ce logiciel par rapport à d'autres actuellement sur le marché [3].

Début 2014, le projet BP'Prep est initié et prêt à être utilisé, cependant l'audit de Swissmedic a exigé une validation du logiciel avant une utilisation définitive. Entre temps, il y a eu un changement de responsable de l'unité de fabrication par lot, celui-ci s'occupait également du projet BP'Prep. De ce fait, le projet BP'Prep a été repoussé en attendant de constituer une équipe stable pour ce service.

Le travail de master qui a débuté en février 2015 a permis de relancer le projet. L'équipe de production des Fabrication par Lot a été initiée au projet et a participé à plusieurs productions avec BP'Prep. De même, les responsables de ce projet ont contribué au paramétrage des protocoles, aux droits d'accès, à la gestion de stock dans le système. Toute l'équipe est impliquée dans l'avancement du projet.

1.3. Les Gestions de Production Assistées par Ordinateur (G.P.A.O)

Les Gestions de Production Assistées par Ordinateur sont des systèmes informatisés permettant de gérer l'ensemble des activités liées à la production. Le processus de production, en pharmacie hospitalière, regroupe l'ensemble des étapes mises en œuvre pour obtenir une préparation finie, depuis la réception des matières premières qui la constituent, jusqu'à son stockage, sa dispensation, sa livraison et sa facturation.

Il est important de différencier le système informatique du système informatisé (figure 1). En effet, le système informatique, ou couramment dénommé matériel informatique est l'ensemble constitué de logiciels, de matériels, d'éléments réseaux, etc... Alors que le système informatisé, quant à lui, correspond à l'ensemble composé du matériel informatique, précédemment défini, et de son environnement. L'environnement étant lui-même constitué des utilisateurs, des procédures, des équipements reliés (appareils d'acquisition de données tel que les balances) et de la maintenance préventive et curative de ce système [4,5].

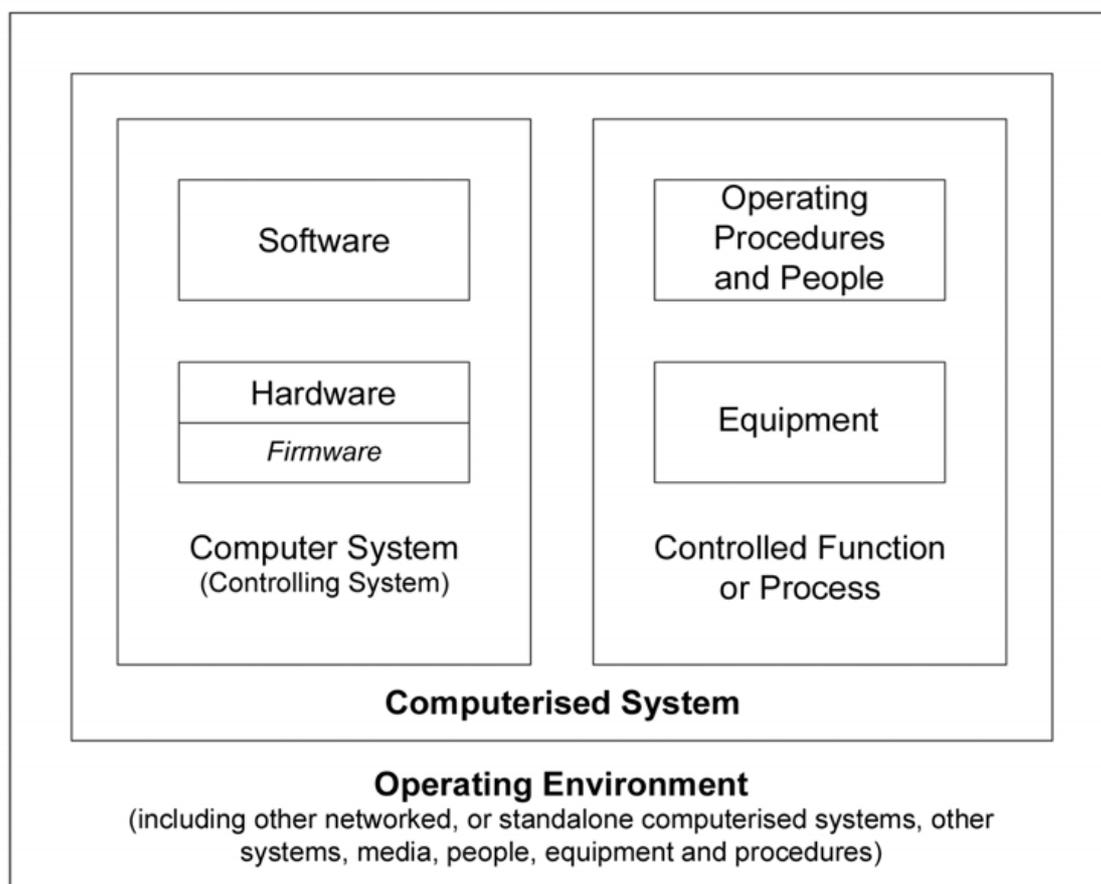


Figure 1 : Schéma de définition d'un système informatisé GAMP5 [5]

Classification des systèmes informatisés

Il existe différentes catégories de systèmes informatisés où les stratégies de validation dépendent de la catégorie du système.

La classification de ces systèmes informatisés est complexe et dépend d'un certain nombre de facteurs. Les GAMP proposent cinq catégories de systèmes en fonction du degré d'implication du client dans les phases d'installations. On distingue ainsi le système construit « sur mesure » pour un établissement, du système standard du type Excel ou Word [5].

Catégorie 1 : Les systèmes d'exploitation

Les systèmes d'exploitation de référence disponibles sur le marché, et qui sont utilisés par l'industrie pharmaceutique sont considérés comme validés. Dans tout projet, ils font partie du processus de validation. Il convient cependant d'enregistrer leur nom et version lors des tests de Qualification d'Installation. Les nouvelles versions des systèmes d'exploitation doivent être revues avant leur utilisation et l'impact d'une modification de leur fonctionnalité sur l'application doit être étudié.

Catégorie 2 : L'instrumentation de laboratoire

Les logiciels sont pilotés par des instructions non modifiables par l'utilisateur. Ils sont toutefois configurables et la configuration doit être enregistrée dans la Qualification Opérationnelle de l'équipement. L'impact de la nouvelle version sur la validité de la documentation doit être étudié et les actions appropriées engagées.

Catégorie 3 : Les logiciels standards

Ces logiciels sont de types Excel ou Word. Il n'y a pas d'exigences de validation les concernant, toutefois, les nouvelles versions doivent être traitées avec précaution. Comme pour les autres catégories, la maîtrise des modifications doit être appliquée avec rigueur, car les modifications de ces applications sont souvent faciles et peu sécurisées.

Catégorie 4 : Les logiciels configurables (paramétrables)

Ces systèmes ont comme caractéristique de permettre aux utilisateurs de développer leurs propres applications en configurant ou en modifiant des modules logiciels prédéfinis et aussi en développant de nouveaux modules d'application. On trouve dans cette catégorie, les logiciels de gestion de production et de laboratoire de contrôle qualité (LIMS par exemple). Le système et la plateforme doivent être bien connus et maîtrisés avant de pouvoir être classés en catégorie 4. Sinon, il convient d'appliquer la catégorie 5. Chaque application devient spécifique au processus du client. Il convient de spécifier, concevoir, tester et maintenir l'application. Une attention particulière doit être portée aux modules additionnels ou modifiés et à la configuration des modules standards.

Catégorie 5 : Les logiciels spécifiques

Pour ces applications ou systèmes spécifiques du type ERP (Entreprise Ressource Planning), le cycle de vie complet doit être étudié et ce, pour tous les éléments des systèmes de cette catégorie. Ces logiciels gèrent toutes les ressources d'une entreprise, ils sont constitués de plusieurs modules (finances, comptabilité, production, achats, planning et approvisionnement, magasins, ...) connectés entre eux et qui sont parfois interfacés avec d'autres logiciels. Ce sont les composants les plus complexes et donc les plus difficiles à valider.

Le tableau 1 ci-dessous résume cette classification.

Tableau 1 : Classification des systèmes informatisés selon GAMP5 [5,6]

Catégorie	Type de système
Catégorie 1	Système d'exploitation et infrastructure informatique (Windows NT, ...)
Catégorie 2	Systèmes informatisés connectés à des appareils de mesure, équipements de laboratoires (logiciels de gestion de spectrophotomètres IR, UV, HPLC, ...)
Catégorie 3	Logiciels standards type Excel, Word, ...
Catégorie 4	Logiciels paramétrables/adaptables au mode de fonctionnement de l'entreprise sans qu'il soit nécessaire de développer des programmes spécifiques conséquents (LIMS, ...)
Catégorie 5	Logiciels développés en interne ou externe, mais construits sur mesure de manière à répondre aux besoins de l'entreprise (ERP, ...)

Le logiciel BP'Prep à valider fait partie de la catégorie 4, système très complexe nécessitant une documentation et une traçabilité de tous les domaines [5].

La validation informatique

Le sujet de cette étude a pour but de valider le logiciel permettant la gestion de production par système informatisé des Fabrication par lot au sein du CHUV. Les référentiels utilisés dans le cadre de ce travail ont servis de support pour la validation tels que le PIC's (pharmaceutical international convention), le GAMP 5 et l'annexe 11 des EU GMP. Les organismes de réglementation internationaux ont collaboré pour réaliser des orientations pour la mise en œuvre, la gestion et le fonctionnement des systèmes informatisés. Il est conçu comme une référence destinée aux utilisateurs, y compris leurs fournisseurs, de même pour les inspecteurs des autorités réglementaires.

L'introduction de systèmes informatisés dans l'unité de fabrication remplace une opération manuelle, il doit n'y avoir aucune diminution résultante de la qualité des produits ou de l'assurance de la qualité [4].

Pour mettre en place le logiciel informatique de gestion de production BP'Prep, il est nécessaire de procéder à une validation informatique [4].

La validation du système informatique faisant l'objet de cette étude suit l'annexe 11 des GMP qui stipule que « La validation devrait être considéré comme une partie du cycle de vie complet d'un

système informatique. Ce cycle comprend les étapes de planification, spécification, programmation, tests, mise en service, documentation, exploitation, surveillance et modification. » [4,5,6]. Le cycle de vie d'un système informatique, quel que soit le modèle de représentation adopté passe toujours par la définition des besoins, la conception, la réalisation, l'installation, la réception, l'utilisation et le retrait de ce système. Il est important de préciser, que lors d'achats d'outils de gestion de production standard, ce cycle doit être suivi. Ce cycle dit « cycle en V » détaille ces phases en étapes qui facilitent les contrôles de bonne exécution et la validation du système (figure 2).

De même, la validation informatique peut être définie également selon les Directives sur les principes généraux de la validation d'un process d'après la FDA datant de Mai 1987, « *La validation d'un système informatisé a pour but d'apporter l'évidence documentée démontrant avec une forte assurance que le système fonctionne et fonctionnera invariablement selon les spécifications préétablies dans son environnement* » [7].

«V» Diagram

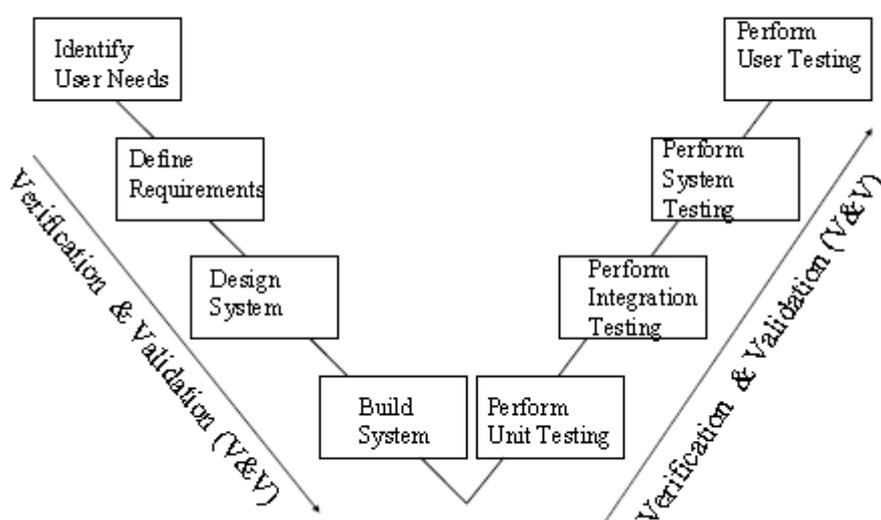


Figure 2 : « V » Diagram [8]

Périmètre de la validation informatique

En règle générale, la validation des systèmes informatiques concernent les logiciels étant :

- Utilisés pour produire ou générer des données utilisées dans le cadre de soumission réglementaire,
- Utilisés dans la fabrication, l'emballage, le stockage ou la distribution des produits,
- Utilisés dans la collecte, l'analyse ou le stockage de données pour la libération du produit et des études de stabilité,
- Utilisés pour les processus concernant la sécurité du médicament,
- Utilisés pour la traçabilité dans le cas d'un rappel de produit commercial ou le suivi d'essais cliniques,
- Sujets à des audits externes ou des inspections par les autorités sanitaires.

Caractéristiques d'une validation informatique

Pour répondre aux exigences réglementaires, un système validé doit :

- être documenté (le long de son cycle de vie),
- avoir des procédures écrites et validées (utilisation et exploitation),
- être utilisé par un personnel formé (utilisateurs et administrateurs),
- pouvoir contrôler les droits d'accès.

La validation informatique repose essentiellement sur une preuve documentée que le système informatisé, fonctionne avec un degré élevé de fiabilité, et que les données obtenues sont reproductibles conformément aux exigences écrites et dans des conditions contrôlées [4,9].

L'archivage des données électroniques

L'archivage électronique est un élément essentiel à valider car il offre la perspective de conservation à long terme de l'information électronique nécessaire. Cependant, il est difficile d'un point de vue pratique de réaliser l'archivage en garantissant une sécurité optimale des données.

Dans le guide des BPF (chapitre 4), les lignes directrices relatives à la documentation ne mentionnent aucune interdiction à ce que les documents soient sous format électronique [2,6]. De même, dans ce document-ci le traitement électronique des données des systèmes implique un certain nombre de bonnes mesures pratiques qui devraient être en place pour protéger les données :

- l'accès aux personnes autorisées,
- utilisation de mots de passe,
- création de copies de sauvegarde,
- vérification indépendante des données critiques,
- un stockage sûr des données pendant le temps requis.

Ces systèmes nécessitent également des preuves pour démontrer que l'utilisation de systèmes informatisés est validée et sécurisée [5].

Le 21 CFR part 11 est un texte réglementaire applicable à toutes les entreprises susceptibles d'être inspectées par la FDA [7,10]. A travers ce texte, la FDA définit les conditions permettant l'utilisation de la signature électronique dans l'industrie pharmaceutique ou en milieu hospitalier tout en préservant la sécurité des patients. Cela passe par la maîtrise de l'intégrité des données électroniques en :

- Minimisant la possibilité de les falsifier,
- Maximisant la possibilité de détecter les falsifications.

Le 21 CFR part 11 [4,10] expose les conditions dans lesquelles la FDA accepte la soumission des dossiers au format électronique; ces conditions concernent de nombreux aspects tels que :

- L'enregistrement des données au format électronique (21.6 des PIC's) [6],
- La reconnaissance de la signature électronique.

Un audit « trail », c'est-à-dire un enregistrement de traçabilité, doit prendre acte de toutes les modifications apportées pour chacune des données électroniques. Il doit contenir la date, l'heure, le nom de l'administrateur, le modificateur ou supprimeur, un statut spécifiant la création, modification ou suppression de l'information. L'audit « trail » doit permettre la conservation de l'historique du traitement des données [4].

1.4. Management du risque

1.4.1. La gestion des risques

La fabrication de médicaments implique nécessairement un certain degré de risque. Il est important de comprendre que la qualité du produit doit être maintenue tout au long du cycle de vie du produit; la qualité du médicament doit rester conforme à celle évaluée durant les études cliniques. Une approche efficace de gestion des risques de qualité peut assurer la haute qualité du produit au patient en fournissant un moyen proactif pour identifier et contrôler les problèmes de qualité potentiels au cours du développement et de la fabrication.

L'ICH 10 est un document offrant une approche systématique de la gestion du risque de qualité. Il sert de base ou complète les pratiques existantes de qualité, d'exigences, et de lignes directrices au sein de l'établissement pharmaceutique et de l'environnement réglementaire. Il fournit les indications sur les principes et les outils de gestion des risques de qualité afin de permettre les décisions les plus efficaces et cohérentes sur le risque. L'ICH apporte un support à la qualité des substances médicamenteuses produites tout au long du cycle de vie du produit [11].

L'ICH 9 renseigne également sur la gestion des risques de la qualité qui est un processus systématique pour l'évaluation, le contrôle, la communication et la qualité du médicament fabriqué tout au long du cycle de vie du produit [12].

Les normes de gestion des risques de qualité notamment ICH 9 et 10 soutiennent une approche scientifique et pratique pour la prise de décision. Des méthodes transparentes et reproductibles sont fournies pour accomplir les étapes du processus de gestion des risques fondés sur les connaissances actuelles à propos de l'évaluation de la probabilité, la gravité et la détectabilité du risque.

1.4.2. Anticiper et gérer les risques [13,14]

De nombreux événements historiques ont poussé les hôpitaux ainsi que les industries pharmaceutiques à renforcer leur processus de sécurité. Pour cela, la gestion des risques a ainsi permis des progrès importants de sécurité. Cette notion de risque date des années 1960 avec la mise en place de systèmes hautement techniques et complexes tels que l'aéronautique, les industries de l'armement ou le nucléaire. Une complexité de ces systèmes a engendré le besoin de maîtriser des risques nouveaux et mal connus.

Le terme de risque peut laisser entendre une incertitude, une menace ou encore avoir une connotation de chance ou de hasard et souvent perçu comme ayant des conséquences involontaires et subies. Le développement et la diffusion de nouvelles méthodes de gestion de risques ont été renforcés par des industries de plus en plus génératrices de risques, à l'origine d'accidents aux conséquences sociales et économiques inacceptables.

Le risque par définition est décrit comme la mesure combinée de la gravité des conséquences d'un événement indésirable et de sa fréquence ou probabilité d'occurrence [4].

Dans l'étude du projet actuel, la gestion des risques doit à présent s'appuyer sur de nouveaux outils d'analyse prévisionnelle des risques, issu du monde industriel.

1.4.3. Modes de défaillances d'un système complexe

Afin d'assurer une bonne maîtrise de la gestion des risques, une bonne compréhension des modes de défaillances est indispensable. Le modèle de Reason permet de bien comprendre les causes de ces défaillances et démontrent que celles-ci peuvent se cumuler [14,15].

A partir de ce modèle, deux types de défaillances peuvent être relevés :

- Les défaillances patentes ou erreur active,
- Les défaillances latentes, correspondant aux caractéristiques du système contribuant à la survenue de l'accident.

Différentes sources peuvent être à l'origine d'accidents :

- Les défaillances humaines

Les erreurs humaines sont considérées comme des défaillances involontaires. La littérature montre l'importance de l'erreur humaine dans les scénarios d'accident.

Dans les écrits de Reason, celui-ci révèle un paradoxe [15] : l'erreur n'est pas évitable mais elle est relativement prévisible, en fonction de l'environnement, des conditions de travail et des compétences.

Ainsi, cet effet pousse les industriels à traiter les circonstances favorisant les erreurs ou leurs conséquences, plutôt que de chercher à supprimer toute erreur.

La prévention de la défaillance humaine va reposer sur la construction de système capable de limiter ou de tolérer ces erreurs. L'analyse de risque utilisé pour ce travail de recherche demande à ce que la détection et la récupération des erreurs puissent occuper une place importante dans la conception d'un modèle. Tout en ayant en tête, qu'un système sûr n'est pas un système dans lequel il ne se commet pas d'erreur mais un système capable de se protéger et de prévenir la survenue d'accidents [16].

- Les défaillances techniques

Tous les équipements ou matériels peuvent faire preuve de défaillances, se traduisant, soit par une interruption de fonctionnement, soit par des fonctionnements anormaux. Des mesures préventives et curatives sont entreprises dans le but de les supprimer, les réduire ou s'en protéger.

- Les défaillances organisationnelles

L'organisation des processus d'un système doit être perfectionnée. Comme dit auparavant, les défaillances humaines ne sont pas évitables et toute organisation peut en présenter.

Cependant, certaines circonstances vont favoriser ces défaillances :

- La survenue des dysfonctionnements dans un ou plusieurs processus;
- La saturation de la capacité d'un système due à une augmentation d'activité;
- L'évolution des besoins qui ne seront plus satisfaits par l'organisation en place;
- La complexité croissante des systèmes et l'augmentation du nombre d'intervenants.

Le système de santé est aujourd'hui un système performant en termes de possibilités diagnostiques et thérapeutiques. Il repose sur des processus multiples, des équipements, des techniques, des compétences et un savoir faire de plus en plus sophistiqués. Comme dans tout autre système la gestion des risques intervient en complément à d'autres mesures pour fiabiliser le système.

1.4.4. L'analyse de risques

L'analyse de risques est un travail qui peut s'avérer complexe et mobiliser des ressources importantes. Il est indispensable d'identifier clairement le système à étudier et déterminer sans ambiguïtés les limites de l'étude [17].

La gestion du risque consiste en l'évaluation et l'anticipation des risques, ainsi qu'à la mise en place d'un système de surveillance et de défense systématique des données pour déclencher les alertes [18].

En effet, l'analyse de risques vise tout d'abord à identifier les sources de dangers et les situations associées qui peuvent conduire à des dysfonctionnements conséquents. L'analyse de risques est une étape clé du processus de gestion des risques. Sa réalisation nécessite de mettre en œuvre une démarche structurée systématique.

« L'analyse de risques, au sens de l'article L.512-1 du code de l'environnement, constitue une démarche d'identification et de réduction des risques réalisée sous la responsabilité de l'exploitant. Elle décrit les scénarios qui conduisent aux phénomènes dangereux et aux accidents potentiels. Aucun scénario ne doit être ignoré ou exclu sans justification préalable explicite » [17].

Les méthodes d'analyse de risques ne sont que des outils d'aide à la réflexion, et, en ce sens, leur qualité est fortement liée à leurs contexte et conditions de mise en œuvre.

L'objectif de ce travail de master est de réaliser une première analyse de risques pour un système qui devrait définitivement se mettre en place courant 2015. En identifiant les failles et les éléments

vulnérables du logiciel BP'Prep, il est possible de les améliorer par l'installation de modules formatés par le fournisseur Access.

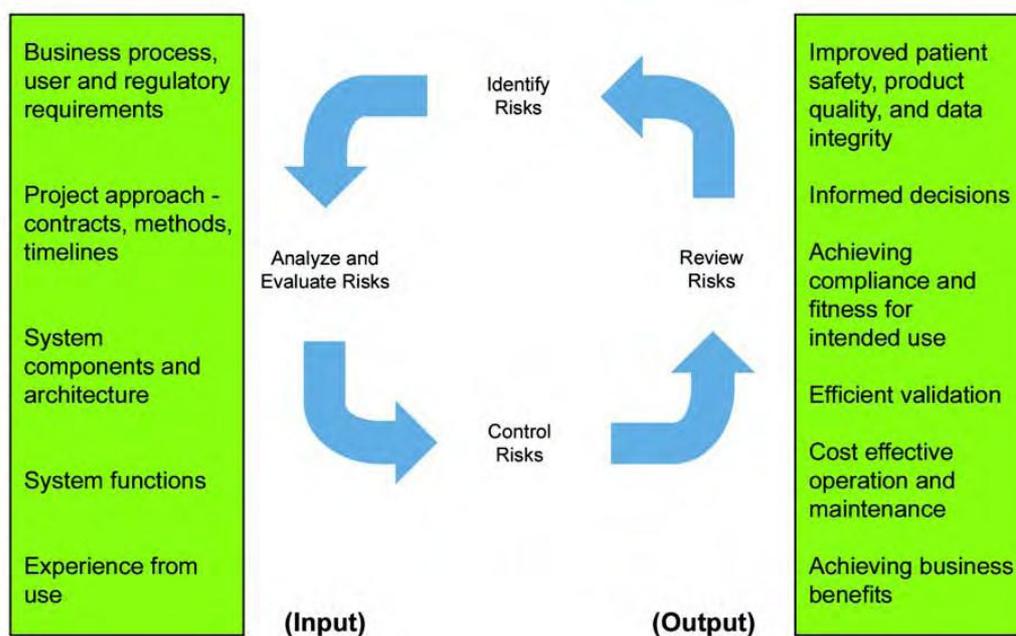


Figure 4: Vue et Avantage du management du risque [5]

1.4.4.1. Les différentes méthodes d'identification et d'analyse des risques a priori

Il existe un grand nombre d'outils dédiés à l'identification des dangers et des risques associés à un procédé ou une installation [17].

En 1990, M.Monteau et M.Favaro en avaient identifié une quinzaine particulièrement adaptés à l'analyse des risques professionnels. Tandis que Tixer et al. en ont recensé 67 en 2002 en étendant le champ de l'analyse de risques à différentes situations et types de dangers.

Parmi elles, des méthodes d'analyse de risques les plus fréquemment utilisées :

- Analyse Préliminaire des Risques (APR)
- Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC)
- Analyse de risques sur schémas type HAZOP,
- Analyse par arbre des défaillances,
- Analyse par arbre d'évènements,
- Analyse par Nœud Papillon.

Afin de répondre au mieux à l'objectif principal, il est intéressant de détailler les quatre méthodes les plus connues et de les comparer.

Parmi ces méthodes, deux types de méthodes et d'analyses d'identification se distinguent soit par :

- Une approche inductive : cette méthode part essentiellement des causes pour expliquer leurs effets. Il s'agit d'identifier les conséquences d'une défaillance ou une combinaison de défaillances sur le système. Les principales méthodes inductives concernées sont : l'APR, l'AMDEC, l'HACCP et l'analyse par arbre d'évènements.
- Une approche déductive, cette méthode part des effets pour remonter aux causes. Dans cette approche, le système est considéré comme défaillant et l'identification des causes reste la

principale problématique de l'analyse de risques. L'analyse par arbre de défaillances constitue une des principales méthodes déductives.

Une de ces méthodes est utilisée pour la mise en place du logiciel BP'Prep bien que celles-ci ont été conçues dans d'autres domaines comme par exemple dans l'aéronautique avec la méthode AMDEC ou la NASA avec HACCP [17].

1.4.4.2. Analyse Préliminaire des Risques (APR) [17]

L'analyse Préliminaire des Risques (APR) est une méthode d'usage général couramment utilisée pour l'identification des risques préliminaires dès le stade conceptionnel d'une installation ou d'un projet. Cette méthode a été développée au début des années 1960 dans les domaines aéronautiques et militaires. Le point fort de cette méthode ne demande pas de connaissances poussées et détaillées de l'installation étudiée. De ce fait, son utilité est indispensable dans plusieurs cas :

- Au stade de la conception d'une installation, lorsque l'élaboration précise du procédé n'a pas été fait.
- Dans le cas d'une installation complexe existante, au niveau d'une démarche d'analyse des risques. En effet, elle permet de mettre en avant des éléments ou des situations nécessitant une attention particulière. Parfois, cette méthode peut être combinée à d'autres outils d'analyse de risques comme l'AMDEC, l'HAZOP ou l'arbre des défaillances par exemple.
- Dans le cas d'installation non complexe à la mise en place.

Le principal avantage de l'APR est d'examiner rapidement des situations dangereuses sur des installations. Le coût économique de cette méthode en termes de temps passé est intéressant et ne nécessite pas de description du système très détaillé. Cela est lié au fait que l'APR est envisagée au stade de conception des installations. En revanche, cette méthode qualitative d'approche inductive et semi-quantitative ne permet pas de caractériser finement l'enchaînement des évènements susceptibles de conduire à un accident majeur pour des systèmes complexes.

1.4.4.3. AMDE ET AMDEC [17]

L'analyse des Modes de Défaillance et de leur Effets repose sur des notions très importantes mais difficiles à distinguer parfois. Ces notions sont :

- La défaillance, soit la cessation de l'aptitude d'un élément ou d'un système à accomplir une fonction requise,
- Le mode de défaillance, soit l'effet par lequel une défaillance est observée sur un élément du système,
- Une cause de la défaillance, soit les évènements qui conduisent aux modes de défaillances,
- Les effets d'un mode de défaillance, soit les conséquences associées à la perte de l'aptitude d'un élément à remplir une fonction requise.

L'AMDE est une méthode inductive d'analyse qui permet de:

- Identifier et d'évaluer les effets par chaque mode de défaillance des composants d'un système sur les diverses fonctions de ce système,
- Hiérarchiser l'importance de chaque mode de défaillance sur le fonctionnement normal d'un système et en évaluer l'impact sur la fiabilité et la sécurité du système considéré
- Prioriser les modes de défaillance connus suivant la facilité de les détecter et de les traiter.

L'AMDEC reprend les étapes de l'ADME et y rajoute une évaluation semi quantitative de la criticité. Cette dernière est évaluée sur la base des échelles proposées dans la partie méthodologie.

L'AMDEC se déroule de la façon suivante :

- Choisir un élément ou un composant du système du process de fabrication par exemple, puis retenir un premier mode de défaillance.
- Pour chaque mode de défaillance :
 - o Identifier les causes de ce mode de défaillance ainsi que ses conséquences tant au niveau du voisinage du composant que sur tout le système,
 - o Examiner les moyens de détection du mode de défaillance d'une part et ceux prévus pour en prévenir l'occurrence ou en limiter les effets,
 - o Procéder à l'évaluation de la criticité (C) des modes de défaillance en termes de probabilité d'occurrence (P), de sévérité (S), et de détectabilité (D).
- En fonction des indices de criticité $IC=P*D*S$, la hiérarchisation des modes de défaillance est réalisée et en fonction de la difficulté, certains seront envisagés par rapport à d'autres.
- Des mesures correctives sont proposées pour diminuer ce niveau de criticité en agissant sur un ou plusieurs critères P, S ou D.

L'AMDEC reste une méthode très efficace lorsqu'elle est mise en œuvre pour l'analyse de défaillances simples d'éléments conduisant à la défaillance globale du système. Elle reste un outil précieux de par son caractère systématique et sa maille d'étude généralement fine, en permettant une identification des défaillances potentielles et les moyens d'en limiter les effets ou d'en prévenir l'occurrence.

Cependant, cette méthode reste difficilement applicable sur des systèmes complexes, où le volume important d'informations à traiter freine son utilisation.

Bien que l'AMDEC soit un outil d'identification de défaillances isolément, elle peut toutefois être utilement complétée par des méthodes d'études de défaillances multiples comme l'arbre des défaillances.

1.4.4.4. *L'Arbre des défaillances [17]*

L'analyse par arbre des défaillances, a été conçue par la compagnie américaine Bell Telephone et a permis de tester la sécurité des systèmes de tir de missiles.

Cette méthode est utilisée pour analyser a posteriori les causes d'accidents, elle vise essentiellement à déterminer l'enchaînement et les combinaisons d'évènements pouvant conduire à un événement redouté pris comme référence.

Cette méthode de type déductif permet de remonter de causes en causes jusqu'aux évènements de base susceptibles d'être à l'origine de l'évènement redouté.

Peu importe la nature et les éléments de base identifiés, l'analyse par arbre de défaillances procède de cette façon :

- Ces évènements sont indépendants,
- Ils ne seront pas décomposés en éléments plus simples,
- Leur fréquence ou leur probabilité d'occurrence peut être estimée.

Cet outil d'analyse permet essentiellement d'identifier les combinaisons d'évènements qui conduisent des évènements de base jusqu'à l'évènement indésirable retenu. Cette méthode en visant l'estimation des probabilités des évènements jusqu'à l'évènement final, permet de déterminer les priorités pour la prévention d'accidents potentiels.

L'élaboration de cette méthode peut s'avérer fastidieuse, la combinaison à des méthodes inductives d'analyses de risques est conseillée afin d'identifier les évènements les plus graves et de faciliter la détermination des causes immédiates nécessaires à l'élaboration de l'arbre.

1.4.4.5. Synthèse des différentes méthodes d'analyse de risque

Ces méthodes d'analyse de risques sont généralement complémentaires. Il apparaît qu'une seule méthode ne peut pas répondre entièrement à une situation bien définie. En définitive, il n'y a pas de « bonne » ou « mauvaise » méthodes d'analyses de risques.

Afin d'avoir une vue d'ensemble de ce qui a été décrit auparavant, une comparaison entre ces différentes méthodes d'analyse est présentée en annexe 4 [19].

2. Objectif de l'étude

L'objectif de ce travail est de valider une partie du logiciel BP'Prep selon les connaissances des GAMP 5. La validation informatique dans son ensemble ne pourra pas être réalisée par faute de temps et d'une pratique inconnue du logiciel en production. La validation de l'interface des balances avec BP'Prep qui correspond à une étape critique du logiciel a toutefois été effectuée.

Dans un deuxième temps, les défaillances du logiciel BP'Prep sont étudiées afin de tester la fiabilité du système avant son utilisation définitive en routine. Pour cela, une analyse de risques de type AMDEC est réalisée sur FileMakerpro, et les risques critiques sont repris sur BP'Prep.

Enfin, une estimation de la réduction des risques sur BP'Prep est calculée.

3. Matériel/Méthode

3.1. Recherches préliminaires

La première démarche de ce projet a consisté à faire des recherches bibliographiques sur la validation informatique. Le but étant de se familiariser avec les termes techniques de la validation et de comprendre le fonctionnement d'une validation de logiciel. Dans un deuxième temps, une étude au sein de l'unité sur la base de données développée en production et sur BP'Prep est réalisée. La dernière étape a permis d'approfondir les connaissances sur la gestion des risques en insistant les recherches sur l'analyse de risques de type AMDEC.

3.2. Outils règlementaires utilisés

• Références externes

Parmi les documents de référence externes, il s'ajoute aux différents textes règlementaires cités auparavant (B.P.F., 21 CFR Part 11), d'autres exigences de nature normative (normes ISO 9000) lorsque l'établissement en question a décidé de se doter d'un tel système de qualité.

Les deux guides les plus souvent cités sont le P.I.C.'s et le G.A.M.P :

- Le guide P.I.C.'s (Pharmaceutical Inspection Cooperative Schemes - Good practices for computerized systems in regulated « GxP » environments) est une organisation d'origine institutionnelle, dans le domaine des G.P.A.O., il fournit des recommandations pour préparer les inspections « G.x.P » [6].

- Le guide G.A.M.P. (Good Automated Manufacturing Practice) est un guide pour la mise en place d'un système de management de la qualité s'adressant au fournisseur de G.P.A.O. Il présente différents modèles pour la rédaction de documents de validation. Il détaille les bonnes pratiques de spécification, de conception, de constitution, de tests, de qualification et de documentation. Cet ouvrage se base sur les normes ISO 9001, ISO 9126 et IEEE 1298 [5].

- **Références internes**

Les documents de référence internes correspondent aux méthodes de travail sur lesquelles l'hôpital s'appuie. Les documents de référence internes recensés au sein de l'hôpital sont :

- La procédure de gestion de risques,
- La procédure de fabrication par lots dites fabrication par lot du CHUV,
- La procédure de gestion des résultats du contrôle qualité transmis à l'unité de production,
- La procédure de rédaction de l'AMDEC.

3.3. L'AMDEC : méthode de choix

Afin d'étudier les risques liés à la mise en place du logiciel BP'Prep, une analyse de risques de type AMDEC est réalisée. Cette méthode permet d'identifier et d'évaluer les risques du logiciel BP'Prep qui pourraient affecter la production, et ce, dès les stades préliminaires du projet afin d'éviter l'apparition d'évènements indésirables conséquents.

Une description des différentes étapes d'AMDEC est présentée sur le schéma ci-dessous :

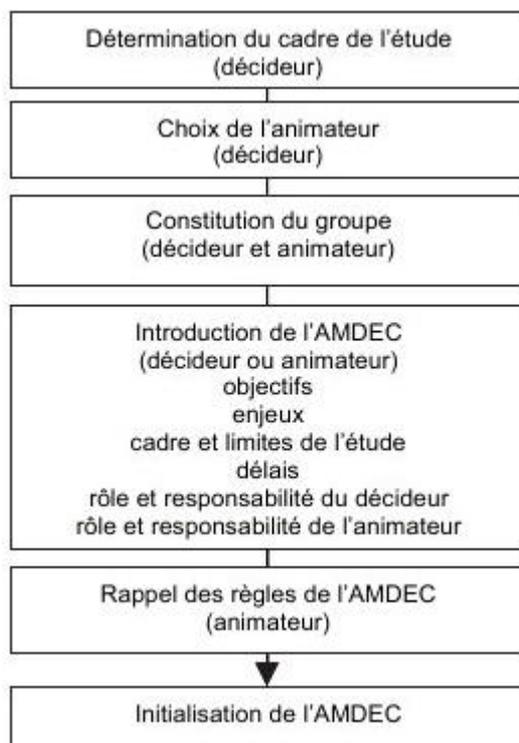


Figure 5 : Initialisation d'une étude AMDEC [20]

3.3.1. Composition du groupe de travail

La mise en place d'un groupe de travail demande une organisation avec des connaissances bien solides. Le groupe de travail créé pour ces séances d'AMDEC doit réunir des représentants volontaires et de différentes fonctions. Le groupe de travail du projet BP'Prep est composé du pharmacien responsable de la production, du pharmacien responsable des Fabrications par Lot, du responsable de Contrôle de la Qualité, du pharmacien responsable d'Assurance Qualité, d'un préparateur de production, d'un préparateur référent qualité et de l'animateur du groupe assisté par la chef de projet. D'une manière générale, l'intérêt de constituer un groupe de travail réside en majeure partie dans la confrontation d'avis et de remarques de personnes ayant des expériences et des connaissances complémentaires. Cette richesse de point de vue permet de tendre vers une analyse la plus exhaustive des risques potentiels.

L'AMDEC a été répartie sur plusieurs séances. Les premières séances ont été consacrées à la présentation du projet, de la méthode et des objectifs à atteindre. Durant ces mêmes séances, l'identification et l'évaluation des modes de défaillances ont été réalisées. Enfin, les dernières séances ont permis de prioriser les modes de défaillances et du processus de validation à réaliser.

3.3.2. Brainstorming

Le brainstorming est une technique de créativité de groupe permettant de produire le plus d'idées possibles, dans un minimum de temps et sur un thème donné [21].

Avant de débiter les identifications des modes de défaillances du processus de fabrication, le détail des objectifs des différentes séances sont établies ainsi que le périmètre de l'étude. Afin de présenter au mieux l'AMDEC, une méthode commune et un langage commun est utilisé. Durant cette séance de brainstorming, la logique de la démarche et le vocabulaire spécifique est expliqué ainsi que les documents qui sont utilisés (grille AMDEC, échelles de cotation...).

Cette première étape, permet à chaque acteur présent d'exprimer librement sur Post-it (support choisi par l'animateur) les modes de défaillances retrouvés sur la base de données FileMakerPro actuellement mis en place en production.

Afin d'avoir une globalité optimale du processus, le schéma du processus de fabrication par lot dite Fabrication par lot est projeté dans un premier temps durant cette séance et pour chaque étape les modes de défaillances sont relevés. Dans un deuxième temps, les modes de défaillance du processus de gestion des résultats du Contrôle Qualité transmis à l'unité de production sont ensuite identifiés. A l'issue de cette séance d'échange et de communication entre chacun, l'animateur rappelle les objectifs des séances prochaines et partage ces intentions d'implication entre les séances.

3.3.3. Evaluation des modes de défaillances sur FileMakerpro

Les risques identifiés auparavant sont évalués avec le groupe de travail. L'animateur rappelle à l'équipe les objectifs à atteindre et définit les paramètres d'évaluation et de décision.

3.3.3.1. *Elaboration des paramètres d'évaluation et de décision*

Les éléments d'évaluation et de décision reposent sur les paramètres suivants :

- L'échelle de sévérité
- L'échelle d'occurrence
- L'échelle de non détection

3.3.3.4.1 L'échelle de sévérité

Il s'agit ici de rechercher la hiérarchisation de la gravité des effets, en répondant à la question : « Quelle est la gravité relative de cet effet ? ».

La cotation des effets de gravité s'avère délicate. La grille de cotation utilisée est celle de la pharmacie centrale du CHUV. Une cotation de 9 à 1 a été attribué à chaque mode de défaillance :

- La cotation 8-9 identifie une atteinte fatale ou mort du patient. La sévérité est indépendante de l'occurrence et de la non détection. Il est difficile de garder dans l'esprit cette notion d'indépendance, que ce soit pour le groupe de travail, ou pour l'animateur. La sévérité est indépendante de l'occurrence et de la non détection [20]. Charge à l'animateur d'insister sur l'indépendance des cotations, le fait que le problème arrive souvent indique que la cotation d'occurrence ou de probabilité d'apparition est élevée et non en rapport avec la gravité.
- La note 1 est attribuée pour le risque léger, le système est affecté seulement et sans aucune gravité pour le patient. L'échelle démarre à 1, le zéro n'existe pas dans ces échelles.

Le tableau 1 de cotation est présenté en annexe 5.

3.3.3.4.2 L'échelle d'occurrence

Par définition, l'occurrence est la probabilité d'apparition du mode de défaillance, estimée en répondant à la question :

« Quelle est la probabilité relative d'apparition de ce mode de défaillance ? » [20].

Il est question de coter les probabilités d'apparition du mode de défaillance, la recherche des causes possible n'est pas demandée. L'attribution d'une cotation de 1 à 10 est attribuée pour chaque mode de défaillance listé :

- 10, si la probabilité d'apparition est de 1/10 et si l'erreur est pratiquement certaine,
- 1, si le mode de défaillance n'a aucun risque de se produire, le zéro n'existe pas dans ces échelles.

Cette étape de cotation de probabilité d'apparition sollicite essentiellement l'expérience des préparateurs et du service de fabrication. L'expérience peut aider à estimer la cotation de probabilité d'apparition des modes de défaillance, elle ne suffit pas mais elle est indispensable car elle permet de constater que : « oui, ce problème est déjà apparu », ou « non, ce problème n'est jamais apparu ».

L'échelle de probabilité d'apparition des modes de défaillance est présentée dans le tableau 2 en annexe 5.

3.3.3.4.3 L'échelle de non-détection

La non détection est la probabilité de ne pas détecter le mode de défaillance, avant que celui-ci ne quitte son lieu de production, en répondant à la question :

« Si le mode défaillance se produit, quelle est l'efficacité relative des moyens de détection dans le plan de surveillance actuel ou envisagé ? » [20].

Cette étape d'AMDEC cote essentiellement le plan de surveillance ou le plan actuel de détection d'erreurs identifiables. Une cotation de 1 à 9 est attribuée :

- 9, s'il n'existe aucun moyen de détecter l'erreur.
- 1, le taux de détectabilité est très élevé, le système détectera toujours l'erreur.

Le tableau 3 en annexe 5 représente l'échelle de cotation des modes de défaillances.

L'animateur rappelle que l'AMDEC consiste à se focaliser sur les défaillances ciblées et cela en fonction des cotations de gravité et d'occurrence attribuées. Cette évaluation reste la plus difficile pour le groupe de travail; la cotation de trois paramètres est difficile à distinguer. La question qui revenait : « Quel élément détecter ? » :

- Le mode de défaillance,
- Les effets et encore lequel choisir ?,
- Les causes.

L'AMDEC comme son nom l'indique repose sur l'évaluation des modes de défaillances, l'animateur a pour rôle d'insister sur une cotation objective de détection du mode de défaillance sur FileMakerpro.

3.3.3.4.4 Le calcul de l'IPR avant actions

L'évaluation des risques identifiés a permis de calculer le *risk priority number* (RPN) en anglais et l'indice de priorité de risque (IPR) en français ou encore l'indice de criticité. Le terme d'indice de criticité a été choisi par l'animateur afin d'insister auprès du groupe de travail sur la notion de criticité. L'évaluation basée sur les modes de défaillance de FileMakerpro va permettre d'avoir une idée des modes de défaillances qui seraient susceptibles de se répertorier sur BP'Prep. En effet, les modes de défaillance d'un système à un autre diffèrent et chaque système doit bénéficier d'une AMDEC. Mais il n'a pas été possible pour le groupe de travail d'évaluer des risques du logiciel BP'Prep dans son ensemble car celui-ci n'est pas utilisé en routine en production.

La démarche qui a été suivie par l'animateur durant cette AMDEC consistait à calculer l'IPR des modes de défaillances sur FileMakerpro. Pour cela la formule ci-dessous a été utilisée :

$$\text{IPR ou IC} = \text{sévérité} * \text{occurrence} * \text{non-détection}$$

Il suffit de multiplier les trois cotations précédemment attribuées pour obtenir la détermination de priorité. Cette étape reste la partie majeure du travail d'AMDEC. Les cotations relevées peuvent aller de 1 à 851. Les chiffres obtenus en soit ne sont pas importants, ils permettent de regrouper les défaillances en catégorie en fonction de leur degré d'acceptabilité. La seule information pertinente est l'ordre donné pour aider à déterminer les priorités d'action. Un seuil est ensuite défini par l'équipe afin de pouvoir catégoriser les risques critiques (en rouge), les risques majeurs (en orange) et les risques mineurs (en vert).

Les valeurs d'IPR les plus élevées ont été traitées en priorité.

Eléments d'acceptation et de décision

La criticité permet de déterminer les actions à entreprendre en termes de gestion du risque. L'échelle de criticité comporte 3 classes (C1, C2, C3), correspondant à des niveaux d'action définis. Le tableau ci-dessous représente l'échelle de criticité utilisée classiquement durant l'analyse de risques.

Tableau 2 : échelle de criticité générique

Classes de criticité	Intitulé des criticités	Intitulés des actions consécutives
C1	Inacceptable	La situation doit être refusée. Des mesures de réduction des risques doivent être mises en place ou l'activité doit être refusée.
C2	Attention	Un suivi en termes de gestion des risques doit être fait
C3	Acceptable	Aucune action n'est à entreprendre

La matrice de criticité permet d'associer à chaque couple gravité-fréquence, une classe de criticité. Le groupe de travail a attribué à chacun de ces couples un niveau de criticité en fonction de son appréciation concernant la nécessité de réduire les risques initiaux et la capacité à contrôler les risques. La matrice de criticité a permis essentiellement de discriminer les risques majeurs. Cette matrice est présentée dans le tableau 4 en annexe 5.

3.3.4. Identification et Evaluation des modes de défaillances sur BP'PREP

Comme dit auparavant, l'identification et l'évaluation des modes de défaillances sur BP'Prep n'ont pas pu se faire de la même manière qu'avec FileMakerpro. Pour cela, une liste d'hôpitaux utilisant le logiciel, dont une pharmacie de ville la pharmacie Internationale à Lausanne ont été contacté. Ces échanges ont permis de connaître les points bloquants qu'ils ont pu rencontrer en routine. Du fait, qu'ils utilisent le logiciel depuis plusieurs années, il était intéressant de bien comprendre les évolutions qu'ils ont pu avoir. Il est à noter que le logiciel BP'Prep utilisé en France ou même à la pharmacie Internationale ne demande aucune validation règlementée comme au CHUV. Ces informations qui ont été récoltées, ont essentiellement servi pour les productions tests. Toutes les informations ont été présentées par l'animateur durant les dernières séances d'AMDEC afin de pouvoir établir avec le groupe de travail un plan de réalisation de productions tests et de discuter des mesures d'améliorations de ces risques critiques.

3.4. Validation de l'interface entre les balances et le logiciel BP'Prep

Afin de procéder au mieux à la fabrication des productions tests, une validation de deux balances reliées au logiciel BP'Prep est réalisée. Le protocole de validation de l'interface balance système est fourni en annexe 6. La nécessité de réaliser cette validation est indispensable, les résultats observés sur la balance doivent être similaires à ceux observés sur BP'Prep. L'intérêt de cette validation réside dans le fait que le logiciel BP'Prep est bien relié à la balance mais surtout que les paramètres initialement programmés ont été correctement faits.

4. Résultats

4.1. Identification des modes de défaillances sur FileMakerpro

Le tableau 3 regroupe d'une part l'ensemble des risques identifiés concernant le processus de fabrication et d'autres part le tableau en annexe 7 regroupe les risques identifiés concernant la gestion des résultats de contrôle qualité. Les modes de défaillances sur FileMakerpro ont tous été identifiés dans un premier temps. Comme plusieurs risques se répétaient, un seul risque pour chaque étape du process est relevé et présenté dans la deuxième colonne. Cela a permis au groupe de travail de faciliter la cotation et de cibler le risque. A l'issue de cette première étape, une vingtaine de risques ont été identifiés en comptant les deux processus.

4.2. Evaluation des modes de défaillances

4.2.1. Calcul des IC et détermination du seuil de criticité

Le tableau 3 ci dessous renseigne sur les différentes cotations attribuées pour chaque risque identifié par le groupe de travail durant la séance d'AMDEC précédente. Un seuil de criticité a été déterminé, permettant de catégoriser les risques critiques, les risques majeurs ainsi que les risques mineurs.

Tableau 3 : Identification et Evaluation des modes de défaillances du process de fabrication par lot

Process steps	Listing des défaillances relevées	Risque identifié	F	S	D	IC
Planification	Pas de planning analytique	Mauvaise traçabilité d'occupation des zones de production	5	2	4	40
Cueillette MP, consommables et matériel	Erreurs dans la cueillette des MP, consommables, File Maker Pro ne contrôle pas l'identification des MP, consommables	Erreur de sélection de MP, AC et/ou consommable	2	9	9	162
	Quantités des MP, consommables non adaptées. Pas de suivi des MP sur File Maker Pro	Stock insuffisant de MP, AC et/ou consommable; gestion de stock manuelle	9	5	3	135
	Choix d'une MP plus récente alors qu'il en existe un ancien pot	Erreur FEFO (First Expired First Ordered)	3	2	9	54
	Matériels non stériles avant la production	Produit intermédiaire pas disponible (p.ex. cuve propre, flacons dépyrogénéisés,...)	7	3	3	63
Pesée des MP	Risque de pesée erronée, Identification des pesées manuscrites	Absence de contrôle sur les pesées: identification des pesées par ticket de la balance	2	9	2	36
	sélection des balances	sélection des balances pas adaptées à la pesée	3	2	9	54
Contrôle in-process	Pas de CIP pour pesée Pas mentionné dans le mode opératoire	Contrôle in-process pas toujours documenté dans le mode opératoire	NA	NA	NA	NA
	Si valeur hors norme pas effet bloquant, pas documenté ou mal documenté	Absence de contrôle sur CIP: documentation papier	2	9	2	36
Conditionnement et Etiquetage	Problème d'étiquettes: Etiquetage non automatique, nécessité de double logiciel (Risque mix-up)	problème de retranscription car impression des étiquettes dans un autre logiciel et en déconnection avec la production (impression avant la production)	7	7	5	245
Echantillonnage pour le CQ	Pas de description du Mode Opérateur pour l'échantillonnage	Traçabilité papier des échantillons; pas d'identification des échantillons; méthode d'échantillonnage pas décrite dans MOP	10	2	9	180
Retraitement / Charge	Pas de traçabilité sur le retraitement ou élimination d'une charge non conforme (risque stabilité préparation)	Absence de traçabilité (pas ou mal documenté dans FmPro) sur le retraitement ou élimination d'une charge non conforme	8	9	9	648
Non-Conformité admise / Libération	Libération non nominative sans identifiant du responsable technique : Un login utilisé par deux personnes	Mauvaise traçabilité et pas de distinction sur les différentes étapes de libération (libération par le resp. de la production, libération par le resp. du CQ et libération par le resp. technique)	8	2	2	32
Mise en stock/ Produits finis	Pas de Gestion des stocks des MPs, DMs		NA	NA	NA	NA
	Nombre limité de sortie possible, risque de ne pas tenir les stocks à jour par faute de temps	Nb de sorties de stock des produits finis limités à 4: si nb de sorties > 4, plus de traçabilité	7	2	5	70
Traçabilité	Mauvaise traçabilité des Numéros de Lot des MP, DM. Aucune sécurité dans le suivi des protocoles, étapes validées manuellement par les opérateurs	Traçabilité papier: erreur de retranscription ou absence de données	3	2	9	54
	Traçabilité User, pas de sécurité au niveau des statuts Non sécurisation de File Maker Pro	Accès libre à l'application, sans identification de l'user;	10	4	9	360
	Consigne place travail en texte libre et pas systématique		NA	NA	NA	NA
	Retranscription manuelle des numéro de lots des MP, non automatisé		NA	NA	NA	NA
	MPs, AC sans identification via numéro de lots--> transcription manuelle avec erreur possible et lisibilité		NA	NA	NA	NA
	Retranscription manuelle multiples avec risque d'erreur		NA	NA	NA	NA
	Étapes validées manuellement par les opérateurs		NA	NA	NA	NA
	Pas de vérification automatique: 2 productions peuvent avoir le même numéro de lot. Aucune sécurité		NA	NA	NA	NA
Mode opératoire	Pas de verrouillage dans la réalisation des MOP Non sécurisation de File Maker Pro	Pas de profil user	10	4	9	360
	Duplication des fiches	Absence de traçabilité sur la duplication des fiches	4	9	9	324
	Modes opératoires incomplets ou erreur de protocole et non standardisés ou modification des fiches de fabrication	Pas de traçabilité sur les versions des MOP	10	9	6	540
	Mode opératoire pas systématique		NA	NA	NA	NA
Sécurité	Pas de verrouillage sur les données des productions libérées	Pas de verrouillage sur les données des productions libérées	10	2	9	180
	Pas de sauvegarde en temps réel	Pas de sauvegarde en temps réel	NA	NA	NA	NA
	Numéro de lot non sécurisé de la production	Numéro de lot non sécurisé de la production	6	4	8	192

4.2.2. Matrice de criticité

Le tableau 4 ci-dessous détaille les niveaux de criticité pour les risques présentant une gravité mineure (niveau 3), une gravité majeur (niveau 2) et une gravité critique (niveau 1) du processus de fabrications par lot.

Ce travail a mis en évidence que 10 des risques identifiés nécessitaient la mise en œuvre d'actions de réductions du risque (risques côtés C1 et C2).

Tableau 4 : Matrice de criticité

		FREQUENCE			
		1-3	4-6	7-10	
		1	2	3	
GRAVITE	1-3	1	3	1	6
	4-6	2	0	1	0
	7-9	3	2	1	0

4.3. Hiérarchisation des modes de défaillances sans tenir compte du seuil

Le tableau 5 ci-dessous hiérarchise les risques selon la matrice de criticité effectuée auparavant. Il apparaît en rouge les risques critiques, en orange les risques majeurs et en vert les risques mineurs.

Tableau 5 : Hiérarchisation des modes de défaillances sans tenir compte du seuil

Process steps	Listing des défaillances relevées	Risque identifié	F	S	D	IC
Planification	Pas de planning analytique	Mauvaise traçabilité d'occupation des zones de production	5	2	4	40
Cueillette MP, consommables et matériel	Erreurs dans la cueillette des MP, consommables, File Maker Pro ne contrôle pas l'identification des MP, consommables	Erreur de sélection de MP, AC et/ou consommable	2	9	9	162
	Quantités des MP, consommables non adaptées. Pas de suivi des MP sur File Maker Pro	Stock insuffisant de MP, AC et/ou consommable; gestion de stock manuelle	9	5	3	135
	Choix d'une MP plus récente alors qu'il en existe un ancien pot	Erreur FEFO (First Expired First Ordered)	3	2	9	54
	Matériels non stériles avant la production	Produit intermédiaire pas disponible (p.ex. cuve propre, flacons dépyrogénisés,...)	7	3	3	63
Pesée des MP	Risque de pesée erronée, Identification des pesées manuscrites	Absence de contrôle sur les pesées: identification des pesées par ticket de la balance	2	9	2	36
	selection des balances	selection des balances pas adaptées à la pesée	3	2	9	54
Contrôle in-process	Pas de CIP pour pesée Pas mentionné dans le mode opératoire	Contrôle in-process pas toujours documenté dans le mode opératoire	NA	NA	NA	NA
	Si valeur hors norme pas effet bloquant, pas documenté ou mal documenté	Absence de contrôle sur CIP: documentation papier	2	9	2	36
Conditionnement et Etiquetage	Problème d'étiquettes: Etiquetage non automatique, nécessité de double logiciel (Risque mix-up)	problème de retranscription car impression des étiquettes dans un autre logiciel et en déconnection avec la production (impression avant la production)	7	7	5	245
Echantillonnage pour le CQ	Pas de description du Mode Opératoire pour l'échantillonnage	Traçabilité papier des échantillons; pas d'identification des échantillons; méthode d'échantillonnage pas décrite dans MOP	10	2	9	180
Retraitement / Charge	Pas de traçabilité sur le retraitement ou élimination d'une charge non conforme (risque stabilité préparation)	Absence de traçabilité (pas ou mal documenté dans FmPro) sur le retraitement ou élimination d'une charge non conforme	8	9	9	648
Non-Conformité admise / Libération	Libération non nominative sans identifiant du responsable technique : Un login utilisé par deux personnes	Mauvaise traçabilité et pas de distinction sur les différentes étapes de libération (libération par le resp. de la production, libération par le resp. du CQ et libération par le resp. technique)	8	2	2	32
Mise en stock/ Produits finis	Pas de Gestion des stocks des MPs, DMs		NA	NA	NA	NA
	Nombre limité de sortie possible, risque de ne pas tenir les stocks à jour par faute de temps	Nb de sorties de stock des produits finis limités à 4: si nb de sorties > 4, plus de traçabilité	7	2	5	70
Traçabilité	Mauvaise traçabilité des Numeros de Lot des MP, DM. Aucune sécurité dans le suivi des protocoles, étapes validées manuellement par les opérateurs	Traçabilité papier: erreur de retranscription ou absence de données	3	2	9	54
	Traçabilité User, pas de sécurité au niveau des statuts Non sécurisation de File Maker Pro	Accès libre à l'application, sans identification de l'user;	10	4	9	360
Mode opératoire	Pas de verrouillage dans la réalisation des MOP Non sécurisation de File Maker Pro	Pas de profil user	10	4	9	360
	Duplication des fiches	Absence de traçabilité sur la duplication des fiches	4	9	9	324
	Modes opératoires incomplets ou erreur de protocole et non standardisés ou modification des fiches de fabrication	Pas de traçabilité sur les versions des MOP	10	9	6	540
	Mode opératoire pas systématique				0	
Sécurité	Pas de verrouillage sur les données des productions libérées	Pas de verrouillage sur les données des productions libérées	10	2	9	180
	Pas de sauvegarde en temps réel	Pas de sauvegarde en temps réel	NA	NA	NA	NA
	Numéro de lot non sécurisé de la production	Numéro de lot non sécurisé de la production	6	4	8	192

4.4. Evaluation comparative des modes de défaillance entre les deux systèmes

Les modes de défaillance critiques retrouvés sur FileMakerPro ont été recalculés selon les mêmes paramètres de calculs d'IC pour le système BP'Prep. Cette analyse comparative a pour but d'étudier si BP'Prep permet de réduire les risques critiques prioritaires.

Tableau 6 : Evaluation comparative des modes de défaillances entre les systèmes FileMakerPro et BP'Prep

Evaluation sur FileMakerPro					Evaluation sur BP'Prep				
Risque identifié	F	S	D	IC	Risque identifié	F	S	D	IC
Problème de retranscription car impression des étiquettes dans un autre logiciel et en déconnection avec la production (impression avant la production)	7	7	5	245	Problème de retranscription car impression des étiquettes dans un autre logiciel et en déconnection avec la production (impression avant la production)	2	7	2	28
Absence de traçabilité (pas ou mal documenté dans FileMakerPro) sur le retraitement ou élimination d'une charge non conforme	8	9	9	648	Absence de traçabilité (pas ou mal documenté dans FileMakerPro) sur le retraitement ou élimination d'une charge non conforme	2	9	3	54
Accès libre à l'application, sans identification de l'user;	10	4	9	360	Accès libre à l'application, sans identification de l'user;	1	4	1	4
Pas de profil utilisateur	10	4	9	360	Pas de profil utilisateur	1	4	1	4
Absence de traçabilité sur la duplication des fiches	4	9	9	324	Absence de traçabilité sur la duplication des fiches	4	9	2	72
Pas de traçabilité sur les versions des MOP	10	9	6	540	Pas de traçabilité sur les versions des MOP	7	9	7	441
			Somme	2477				Somme	603

4.5. Récapitulatif des étapes de priorisation des risques

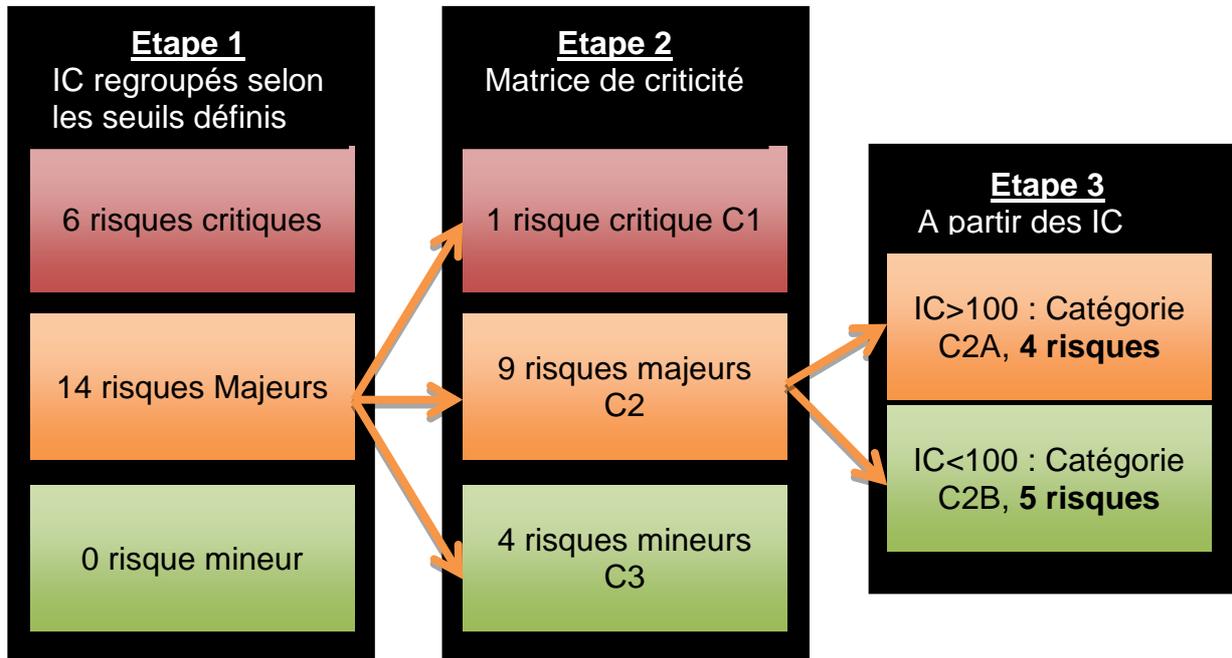


Figure 6 : Récapitulatif des étapes de priorisation des risques

5. Discussion

5.1. Identification et évaluation des modes de défaillance sur FileMakerPro

La méthode AMDEC s'est imposée comme la méthode de choix pour l'étude des risques du process de fabrication par lot, puisqu'elle est un outil précieux par son caractère systématique et sa maille d'étude généralement fine.

Paramètres de sévérité, d'occurrence et de non détectabilité

Dans un contexte de temps restreint pour réaliser l'analyse de risque, le périmètre de l'étude a été délimité au process de fabrication par lot utilisant la base de données FileMakerPro. En étudiant les modes de défaillance de la base de données actuellement utilisée en routine, les risques identifiés ont permis d'anticiper et de corriger ces risques sur BP'Prep. Cette première étape d'identification des modes de défaillance a révélé une quarantaine de risques présentés dans le tableau 3. La difficulté pour l'animateur qui n'utilise pas en routine la base de données, a été de comprendre ces points bloquants. Afin d'être cohérent tout au long de l'étude, le groupe de travail a exprimé les modes de défaillance en termes physiques (observables, mesurables) autant que possible, ce qui a permis de regrouper les risques qui appartenaient à la même étape du process. Il a été révélé durant cette première séance que l'expérience est indispensable pour l'identification de ces risques. Une préparatrice ayant 15 ans d'expérience a mis l'accent sur des problèmes en routine qui l'ont amené par exemple soit à retarder la production prévue ou soit à l'annulation. Par exemple, lors d'un stock insuffisant de matières premières pour faute de réapprovisionnement ou d'un équipement non disponible (stérilisation non effectuée, quantité insuffisante d'équipement). Les pharmaciens présents, ont quant à eux

essentiellement mis en avant le manque de traçabilité de FileMakerPro et une absence de contrôle des accès. D’ailleurs, ce point a été souligné par l’inspection de Swissmedic le 17 janvier 2014.

Cette multiplicité d’échange a permis de lister l’ensemble des modes de défaillance pouvant survenir au cours du process.

Les risques identifiés ont ensuite été évalués à l’aide des paramètres sévérité, occurrence et non détectabilité. Afin de procéder à une priorisation rigoureuse des risques, le paramètre de matrice de criticité a été ajouté à l’étude.

Il est à souligner que le seuil défini par l’équipe a seulement permis de catégoriser les risques critiques avec un IC>245 observés en rouge dans le 3. Selon l’instruction qualité de l’AMDEC du CHUV, le groupe de travail est libre de déterminer ce seuil (Annexe 8). Les risques critiques en fonction de ce seuil ont été priorisés et ont servis de base de travail sur BP’Prep. Il est à préciser toutefois que le choix des seuils de différenciation pour identifier les risques majeurs et mineurs n’est peut-être pas assez discriminant pour séparer ces deux catégories. Il aurait été probablement plus judicieux d’établir un seuil IC plus élevé pour les risques mineurs, le groupe avait attribué au départ un IC de 12 pour les risques mineurs. Ce seuil n’a pas été pris en compte pour la suite, dans la démarche de priorisation des risques. De même, dans la littérature, le seuil défini par le groupe de départ n’est pas considéré comme un élément déterminant pour la démarche de priorités des risques [20].

Tableau 7: Rappel des questions génériques de l’AMDEC [20]

Modes de défaillance potentielle	Effets potentiels	Gravité	Causes possibles	Occurrence	Plan de surveillance	Non-détection	IPR
Qu'est-ce qui pourrait aller mal ?	Quels pourraient être les effets ?	Quelle est la gravité relative de chaque effet ?	Quelles pourraient être les causes ?	Quelle est la probabilité relative d'apparition des causes ?	Qu'avons-nous prévu pour voir ça ?	Quelle est l'efficacité relative de chaque contrôle pour détecter le problème ?	Quelle est la priorité des points listés ?

Au départ, le groupe de travail s’est essentiellement focalisé sur la cotation de l’IC et du seuil défini. Cette méthode a seulement pu distinguer les risques critiques d’IC élevé (en rouge sur le tableau 3).

Matrice de criticité

Afin de procéder au mieux à la priorisation des risques majeurs, une matrice de criticité a été suivie selon la procédure du CHUV. Cette matrice considère seulement le paramètre d’occurrence et de sévérité. 14 risques majeurs sont repris avec cette matrice.

Lors de la construction de la matrice, une criticité acceptable a été attribuée aux risques dont la gravité est mineure ou significative et dont la fréquence est basse. Il s’agit de risques mineurs, listés dans la catégorie C3 afin de ne pas confondre avec le classement précédent établi par IC en fonction du seuil (figure 6). Ces risques ne seront pas pris en compte pour le travail de recherche sur BP’Prep. Ces risques acceptables correspondent plutôt à des dysfonctionnements réguliers comme par exemple le manque de renseignement de l’occupation de zone de production sur le protocole, une erreur FEFO (choix d’une matière plus récente alors qu’un ancien pot existe) ou encore une sélection des balances pas adaptée à la pesée.

En première intention, il a été décidé de traiter les risques considérés comme inacceptables et dont la probabilité d’apparition est très élevée. Un cas critique (C1) est relevé. Au sein du service de production, la gestion de stock se fait manuellement, FileMakerPro ne permet pas de gestion

automatique du stock. Ici, le patient n'a aucun risque, mais en routine, la perte d'efficacité peut être considérable. La nécessité de vérifier le stock manuellement et de noter sur papier la quantité restante augmente le risque d'erreur par retranscription. En procédant de cette manière, le préparateur responsable des commandes n'a pas de précision sur l'état de stock et commandera un produit par rapport à la quantité utilisée habituellement pour cette production. Il est difficile pour un préparateur d'estimer le point de commande d'une matière première qui est utilisée dans plusieurs préparations. Le préparateur entre sur FileMakerPro la quantité restante en stock d'une matière première, mais il arrive souvent qu'une autre personne se serve de ce produit et oublie de le dire au responsable des commandes. Par conséquent, sur FileMakerPro la quantité en stock est erronée.

Pour remédier à ces déficiences de stock, soit les préparateurs diminuent la taille du lot ou ils annulent la production pour ce jour. Cela représente une perte de temps pour l'équipe liée à des difficultés d'organisation.

Le préparateur doit tenir compte de plusieurs paramètres à la fois : la fréquence d'utilisation des MP et leurs dates d'expiration afin d'éviter des pertes de MP, tout en réalisant ces activités manuellement ce qui engendre une surcharge de travail importante. BP'Prep calcule le réapprovisionnement sur la base de consommation, des pertes, de l'état de stock et de la date d'expiration.

Dans un deuxième temps, les risques majeurs C2 qui ont une criticité nécessitant un suivi de contrôle, sont à envisager dans le plan de réduction des risques. 9 risques sont comptés à ce stade. Ces risques sont classés ensuite en fonction de leur IC, il apparaît alors 4 risques présentant un IC supérieur à 100 considérés comme majeurs et 5 risques d'IC inférieur à 100 considérés comme mineurs. Les 5 risques mineurs n'ont pas fait l'objet d'une étude approfondie durant ce projet. Ci-dessous sont présentés les 4 risques majeurs (C2A) par ordre décroissant en fonction de leur IC : (figure 6)

- Lors de la production sur FileMakerPro, les numéros de lot attribués ne sont pas sécurisés contrairement au système BP'Prep où le numéro de lot est sécurisé et les accès de modification du protocole ou du numéro de lot sont bloqués pour les préparateurs ou les personnes non autorisés.
- Sur FileMakerPro, la méthode d'échantillonnage n'est pas décrite dans le mode opératoire. Dans le logiciel BP'Prep, un module est rajouté avec une description détaillée du mode opératoire à suivre, le logiciel bloque la production si les étapes ne sont pas suivies.
- Avec FileMakerPro, il n'y a pas de verrouillage sur les données des productions libérées. BP'Prep permet d'annuler ce risque en créant un « profil user », c'est-à-dire un profil propre à un seul utilisateur, ici il serait attribué au pharmacien responsable en assurance qualité, responsable de la libération de production. BP'Prep peut corriger ces modes de défaillance qui sont facilement réalisables par l'ajout d'un module dans les paramètres initiaux avec l'aide du fournisseur BP'Prep.
- La sélection des MP se fait sans contrôle de la base de données et fait appel au contrôle visuel des préparateurs augmentant le risque d'erreur par l'opérateur. La sélection des MP sur BP'Prep se fait par scan avec un code datamatrix propre à chaque MP ne présentant pas de risque d'erreur de sélection de MP.

Ces premières séances d'AMDEC sur FileMakerPro ont permis de relever les modes de défaillances les plus critiques et de réaliser un ordre de priorité d'action de réduction des risques sur BP'Prep.

5.2. Identification et évaluation des modes de défaillances sur BP'Prep

La difficulté de réaliser une AMDEC sur BP'Prep est dû au fait qu'il n'est pas utilisé en routine et n'est pas paramétré de telle sorte qu'il puisse être utilisé de façon optimale. L'étude de ces défauts critiques a été faite sur des échantillons de production n'étant pas suffisante pour permettre une validation complète du système.

D'autres productions sont nécessaires pour finaliser le paramétrage du système.

5.2.1. Benchmarking

D'autres établissements utilisent le logiciel BP'Prep, la récolte d'information auprès d'eux a permis d'avoir une idée des points bloquants qu'ils ont pu rencontrer.

Ainsi, la pharmacie Internationale a été un des établissements qui a permis de mettre en évidence un point de vigilance avec la tare qui n'est pas prise en compte mais surtout de souligner les points forts du système comme :

- la traçabilité des informations,
- le contrôle des accès qui est très sécurisé attribuant un statut à plusieurs niveaux du stagiaire jusqu'au pharmacien,
- l'impression des étiquettes est réalisée sur le même logiciel,
- le réapprovisionnement des stocks. BP'Prep calcule le réapprovisionnement sur la base de consommation, des pertes, de l'état de stock, de la date d'expiration et des informations que l'on met dans les champs « période de référence », « durée de couverture », « délai de livraison » et « délai de sécurité ».

En France, plusieurs établissements hospitaliers comme l'hôpital Quinze-Vingts, le CHU d'Amiens et le CHU de Nancy ont également mentionnés la tare comme étape à risque et d'un point de vue réglementaire aucun lien balance BP'Prep est requis. Cependant, un séminaire annuel regroupant les utilisateurs BP'Prep, a permis de discuter de points d'amélioration du système notamment de ce point-là avec le fournisseur BP'Prep.

Les simulations de production sur le système BP'Prep ont confirmé que la pesée n'était pas apparente sur BP'Prep, et nécessitait une retranscription manuelle dans le système par l'opérateur. Pour cela, une validation de l'interface balance BP'Prep a été réalisée afin d'éviter cette étape de retranscription et garantir une bonne sélection des balances.

5.2.2. Risques critiques sur BP'Prep

Les risques critiques identifiés sur FileMakerPro sont à nouveau évalués sur BP'Prep à titre comparatif afin d'étudier si le nouveau système diminue ou annule les risques observés. La somme des IC sur FileMakerPro est de 2477 concernant les risques critiques et sur BP'Prep ces mêmes risques sont évalués et la somme des IC est de 603 (tableau 6). Le logiciel BP'Prep corrige, voir supprime les risques qui semblaient être critiques sur FileMakerPro. Toutefois, il apparaît qu'un des risques observés sur FileMakerPro garde un IC élevé sur BP'Prep, la traçabilité des versions des modes opératoires n'est pas corrigée par BP'Prep. Ce problème a été discuté avec le fournisseur Accoss lors de sa venue au CHUV, le fournisseur a pris en considération ce problème qui n'a jamais été signalé comme bloquant par un autre établissement. Actuellement, BP'Prep travaille sur cette remarque, aucun retour concret n'a été transmis à ce jour.

Lors des productions tests, il est apparu que l'ensemble des défaillances critiques et majeurs sont corrigés avec le système ou demande un développement d'un module dans le système.

Le tableau 8 ci dessous présente les risques critiques identifiés sur FileMakerpro ainsi que les risques relevés par benchmarking et par productions tests sur BP'Prep. Ces risques ont été priorisés dans le plan de réduction des risques définis par le groupe de travail.

Tableau 8 : Amélioration des risques par BP'Prep

Risques critiques	Amélioration avec BP'Prep	Problèmes rencontrés avec BP'Prep
Absence de traçabilité sur le retraitement ou élimination d'une charge non conforme.	BP'Prep permet de créer des catégories et d'y associer la cause de retraitement ou d'élimination de la charge non conforme (contamination, erreur de pH, produit non stérile, mise en quarantaine etc...) et indiquerait la date d'élimination.	Aucun

Pas de traçabilité sur les versions des MOP.	Traçabilité du numéro du mode opératoire	La version BP'Prep actuellement mise en place au CHUV ne permet de distinguer le mode expérimental du mode validé. Les versions des fiches de contrôle ne sont pas générées automatiquement, une retranscription manuelle est nécessaire.
Accès libre à l'application, sans identification de l'utilisateur.	Login personnel	Aucun
Absence de traçabilité sur la duplication des fiches.	Duplication donne un nouveau numéro de protocole et indication de la date. (jour de modification)	Aucun
Problème de retranscription car impression des étiquettes dans un autre logiciel et en déconnection avec la production (impression avant production).	L'impression des étiquettes peut se faire en parallèle de la production ou en fin de production (défini dans le protocole) BP'Prep permet d'attribuer différents statuts : un statut pour le responsable de fabrication des étiquettes et un statut pour le responsable de validation des étiquettes.	La version d'BP'Prep actuellement mise en place au CHUV ne permet de distinguer le mode expérimental du mode validé. Le contrôle des étiquettes se font par le suivi des procédures du CHUV. Le responsable de fabrication fait les étiquettes et l'Assurance Qualité valide celles ci.
Stock insuffisant des matières premières, AC et/ou consommables.	Gestion des MP se fera en fonction des productions réalisées sur BP'Prep.	Insérer un nouveau module pour contrôler le seuil de commande.
Pas de verrouillage sur les données de productions libérées, aucun profil pharmacien libération n'est créé.	Profil pharmacien libération créé	Aucun
Fiches de contrôle	Aucun	Pas intégrées dans le logiciel.
Tare pas prise en compte par le logiciel	Développement informatique en cours.	Le logiciel n'exige pas une tare avant pesée, le préparateur est responsable de faire la tare avant de peser.
Balance	Certification de données effectuée en avril 2015.	Aucun

Les difficultés rencontrées sur le logiciel BP'Prep sont essentiellement liées au paramétrage du système et également à une version ancienne du logiciel dans lequel il manque des modules. C'est pourquoi, une prise de contact avec le fournisseur Accoss a été initiée afin de corriger l'ensemble des points comme le paramétrage du modèle d'étiquettes, l'organisation du stockage et de la sécurisation des fiches de contrôle et enfin le paramétrage des nomenclatures et des protocoles des fiches de production.

Durant cette rencontre, le CHUV a également envisagé qu'une utilisation de BP'Prep soit complétée par la sauvegarde sous format électronique des dossiers de lot. Ceci permettrait de répondre aux contraintes réglementaires de Swissmedic, le fournisseur est disposé à travailler sur ce point.

5.3. Limitation et avantages de l'AMDEC

Le principal désavantage de l'AMDEC est sa relative subjectivité. Afin de réduire celle-ci, il est recommandé que l'équipe soit aussi large et multidisciplinaire que possible. Dans ce travail, la multidisciplinarité était présente et la plupart des acteurs du processus étaient représentés par un membre de l'équipe. La subjectivité de la sélection des modes de défaillance et du calcul de criticité est donc relativement faible et les résultats obtenus présentent l'avantage de refléter la perception des risques des acteurs du processus [22].

L'avantage principal de l'analyse AMDEC en tant que méthode prospective de réduction des risques est sa simplicité. En effet, par la simple multiplication de trois paramètres il est possible d'évaluer quantitativement les risques d'un processus. Bien que cette méthode soit simple, elle a nécessité plus de temps que prévu car il s'est avéré nécessaire de discuter de chaque probabilité individuellement pour arriver à un consensus. Une partie des cotations ainsi que la discussion des mesures d'amélioration sur BP'Prep ont été réalisées sans la présence de l'ensemble des membres du groupe multidisciplinaire (trois personnes n'étaient pas présentes). Le manque de temps à disposition constitue donc une limitation à ce travail. L'analyse AMDEC ne permet pas d'évaluer l'impact d'une combinaison de modes de défaillance. Toutefois, elle permet d'acquérir une compréhension complète et profonde des risques associés à chaque étape par une analyse individualisée des modes de défaillance et d'agir ainsi, spécifiquement sur les risques jugés inacceptables par des mesures d'améliorations ciblées [23].

6. Conclusion et perspectives

L'utilisation de l'Analyse des Modes de Défaillance et de Criticité a permis d'identifier et d'analyser de façon systématique et méthodique les risques critiques et majeurs de FileMakerPro. La mise en évidence des risques critiques soit l'absence de traçabilité des versions des modes opératoires ou encore l'accès libre à l'application, sans identification de l'utilisateur, nous ont permis d'étudier ces risques sur le logiciel BP'Prep. Les points bloquants sur BP'Prep ont également été relevés par benchmarking et par la réalisation de productions tests.

Cependant, si la subjectivité a pu être limitée, l'absence d'une pratique quotidienne des utilisateurs avec le logiciel BP'Prep, n'a pas permis une évaluation plus juste des risques identifiés. De même, si les risques ont été réduits, ils n'ont pas été totalement supprimés et devront faire l'objet d'un suivi constant. Afin de vérifier au mieux la validité de l'analyse et la pertinence des actions de réduction de risques sur BP'Prep, une analyse des modes de défaillances et de leur criticité devrait être envisagée sur le logiciel BP'Prep après une utilisation d'une année en routine. Cependant, la rencontre avec BP'Prep pourrait écartier une remarque de Swissmedic, concernant les dossiers de lot, qui seraient sauvegardés sous fichiers électroniques dans des fichiers sécurisés. Cette remarque permettrait au CHUV d'être en accord avec le 21.6 de l'annexe 11, exigence imposée par Swissmedic.

A l'issue de cette AMDEC, il ressort que le paramétrage du logiciel et l'intégration de nouveaux modules sur BP'Prep est indispensable afin de pouvoir travailler de manière optimale. La validation du logiciel BP'Prep dans l'ensemble n'a pas pu se réaliser dû à plusieurs facteurs comme par exemple le temps court de l'étude au sein du CHUV, le manque d'utilisation de BP'Prep en routine, le manque de connaissances sur le logiciel et le manque de personnel formé sur BP'Prep. Cependant, une validation de l'interface balance BP'Prep a été effectuée et a permis de réaliser des productions tests. Un travail ultérieur va également consister à continuer à faire des productions en parallèle entre FileMakerpro et BP'Prep. Cette démarche va permettre de valider le logiciel en étudiant l'ensemble des défaillances du système.

Toutefois ce travail de master a pu relancer le projet et a permis à plusieurs préparateurs qui ont peur des nouvelles technologies, de concilier la production avec l'informatique. De même, pour les préparateurs qui utilisent les protocoles sous format papier depuis plus de vingt ans, des séances de formation par Access sont prévues afin de les familiariser avec le logiciel.

7. Bibliographie

- [1] CHUV, *Bienvenue au CHUV-2009, Brochure d'information aux employés*, Lausanne, 2009, p. 6.
- [2] Commission Européenne, *Guide des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain et les médicaments à usage vétérinaire*, Vol 4, chp 4, chp 5. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm (consulté le 5 mars 2015).
- [3] F. Gass-Jégu, M.Bourges, and al., *Analyse des offres des progiciels de gestion des préparations pharmaceutiques à l'hôpital*, Elsevier Masson, 2013.
- [4] Commission Européenne, *Guide des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain et les médicaments à usage vétérinaire*, Vol 4, Annex 11 : Computerized systems. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm (consulté le 5 mars 2015).
- [5] Gamp5, *A risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*, ISPE, 2008, p 21, p 45, p 33, p 131.
- [6] Guidance PICDPS, *Good Practices for computerized systems in regulated "Gxp" environments*, 2014.
- [7] FDA, *Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application*. 2003.
<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125125.pdf> (consulté le 15 mars 2015).
- [8] STSV Consulting, *Computer System Validation in FDA Regulated Industries*. Disponible sur: http://www.stsv.com/pdfs/STS_CSV_article.pdf (consulté le 9 mars 2015).
- [9] S.Roman, *Pourquoi valider et comment valider?*, STP pharma pratiques, France, vol 7, n°5 : 1997, p 332-338.
- [10] 21 CFR Part 11, *Electronic Records; Electronic Signatures; Final Rule; Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; Federal Register*, Vol. 62, No. 54, March 20, 1997.
- [11] ICH, International Commun Harmonisation, *Pharmaceutical Quality System Q10*, (4 June 2008).

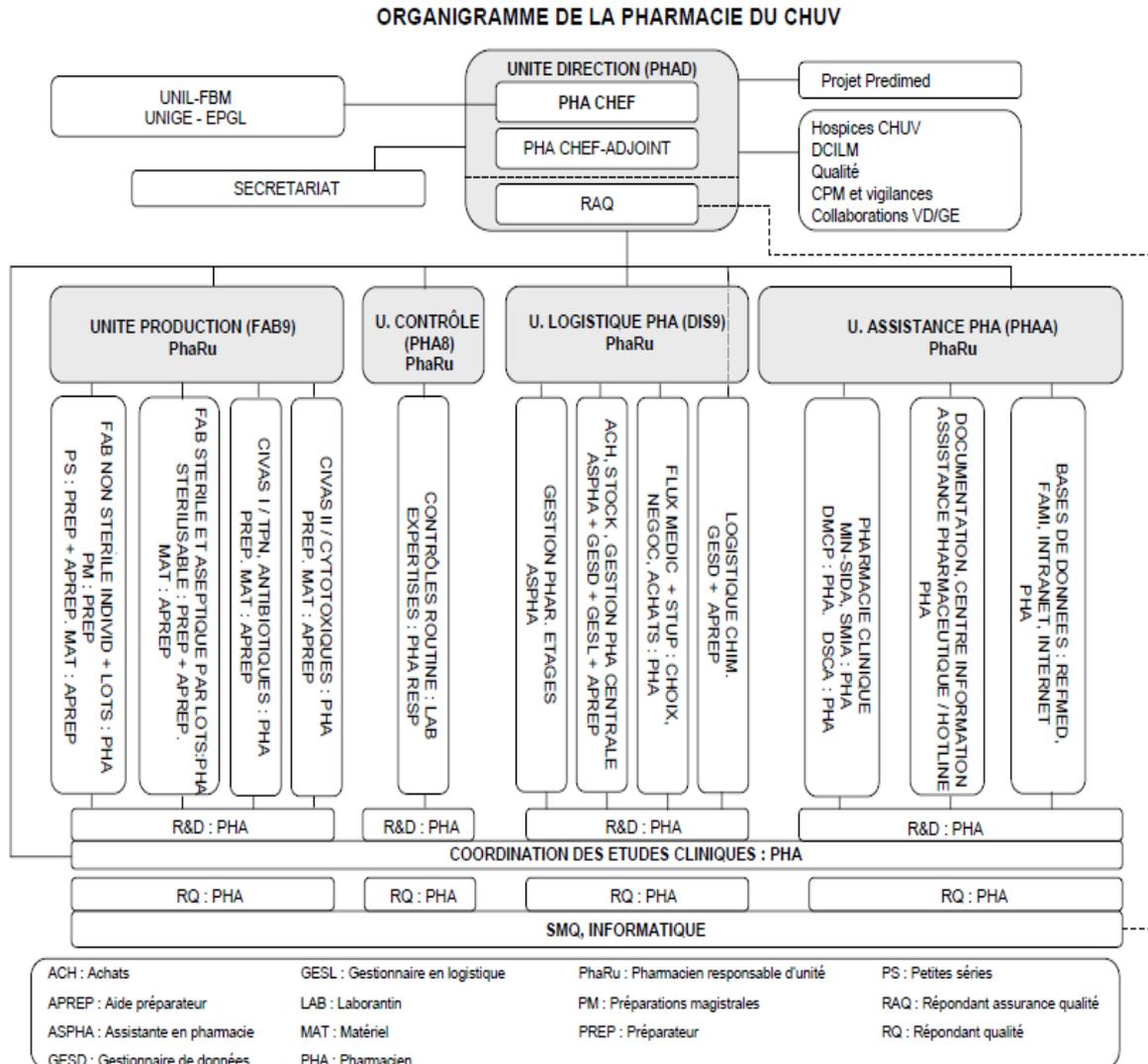
- [12] ICH, International Commun Harmonisation, Pharmaceutical Quality Risk Management Q9, (9 November 2005).
- [13] International Organization for Standardization (ISO), Guide ISO/CEI 73: "Management du risque -Vocabulaire- Principes directeurs pour l'utilisation dans les normes", (2002).
- [14] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), *Principes Méthodologiques pour la gestion des risques en établissements de santé*, Janvier 2003.
- [15] J.Reason. *L'erreur humaine*, Paris: Presses Universitaires de France, 1993.
- [16] R. Longeon, *Guide de la sécurité des systèmes d'information Centre National de la Recherche Scientifique*, 1999.
- [17] Institut National de l'Environnement Industriel et des risques (INERIS), *Méthodes d'analyse des risques générés par une installation industrielle (omega 7)*, 2006, p 8, p 25.
- [18] Shojania KG DB, Mcdonald KM et al. *Making Health Care Safer: A Critical Analysis of Patient Safety Practices*. Evid Rep Technol Assess, Mars 2013, 211:1-945.
- [19] B.Bonan, Présentation des méthodes d'analyse de gestion des risques *a priori*, hopipharm, Paris, 27-29 mai 2009. Disponible sur :
https://www.canalu.tv/video/canal_u_medecine/hit_paris_2009_analyse_des_risques_applique_au_circuit_du_medicament_2.5120 (consulté le 1er mai 2015).
- [20] G.Landy, *Amdec guide pratique*, 2^e édition, AFNOR, 2007, p 72, p 78, p 81.
- [21] P. Wehrlé, *Pharmacie galénique: Formulation et technologie pharmaceutique*, Paris, 2e édition, Maloine, 2007, p 14, p 19, p 20.
- [22] P.Bonnabry, C. Despont-Gros, D. Grauser, et al. *A risk analysis method to evaluate the impact of a computerized provider order entry system on patient safety*, J Am Med Inform Assoc, 2008, 15(4): 453-60.
- [23] P.Bonnabry, L.Cingria, F. Sadeghipour, et al, *Use of systematic risk analysis method to improve safety in the production pediatric parenteral nutrition solutions*, Qual Saf Health Care, 2005, 14: 93-98.

Table des Annexes

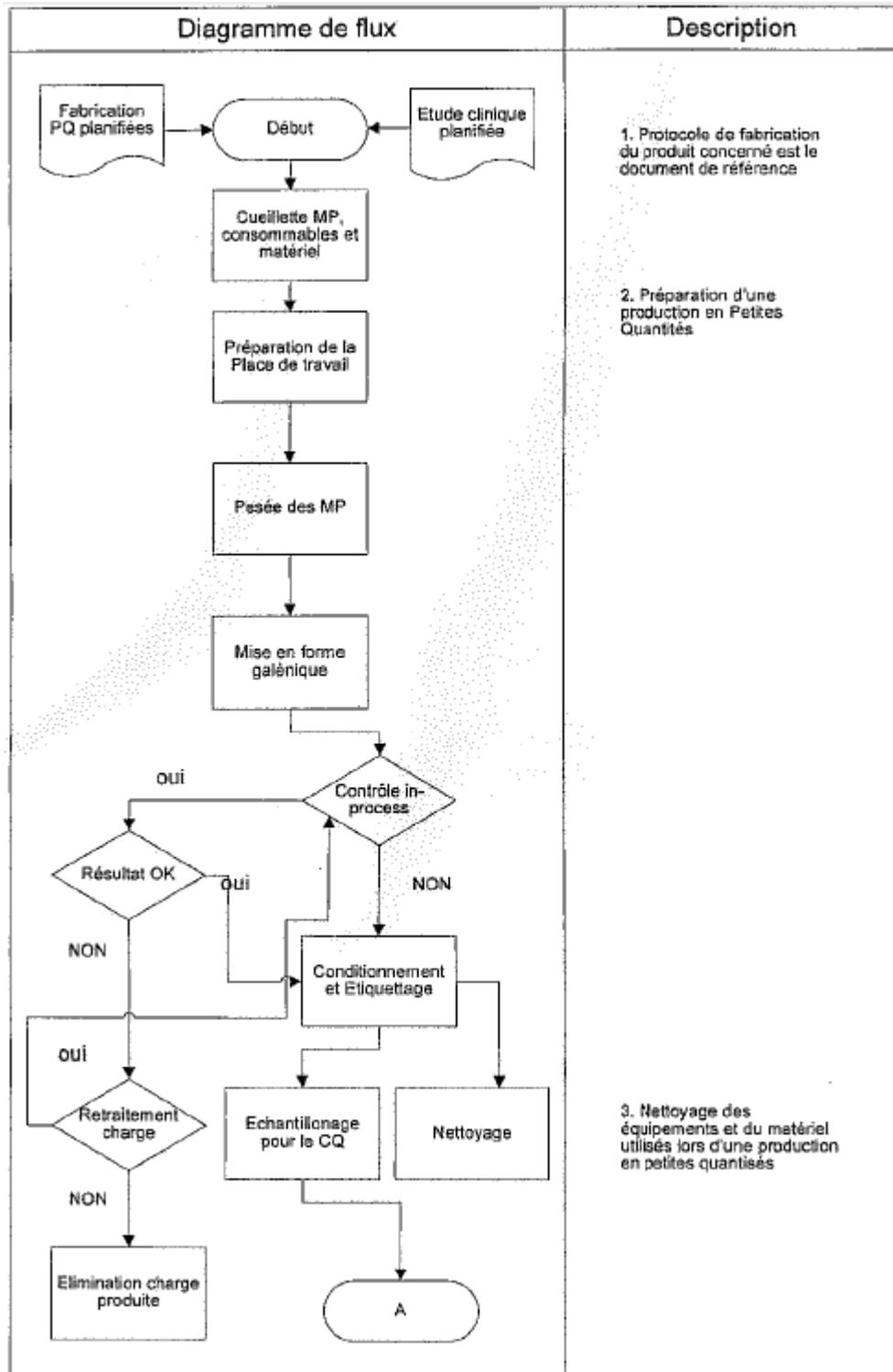
Annexe 1 : Organigramme de la Pharmacie du CHUV	37
Annexe 2: Fabrication par lot dite Fabrication par lot (PQ).....	38
Annexe 3 : Gestion des résultats du Contrôle Qualité transmis à l'unité de production	40
Annexe 4 : Comparaison des différentes méthodes d'analyses de risques.....	41
Annexe 5 : Paramètres d'évaluation de l'AMDEC selon la procédure du CHUV.....	42
Annexe 6 : Protocole de validation de l'interface entre les balances et BP'Prep.....	44
Annexe 7: Evaluation des modes de défaillances sur FileMakerPro du processus de Contrôle Qualité	47
Annexe 8: Instruction de la rédaction d'une AMDEC	48
Annexe 9 : Résultats de la validation de l'interface Balance-BP'Prep	52

8. Annexes

Annexe 1 : Organigramme de la Pharmacie du CHUV



Annexe 2: Fabrication par lot dite Fabrication par lot (PQ)



Annexe 3 : Gestion des résultats du Contrôle Qualité transmis à l'unité de production

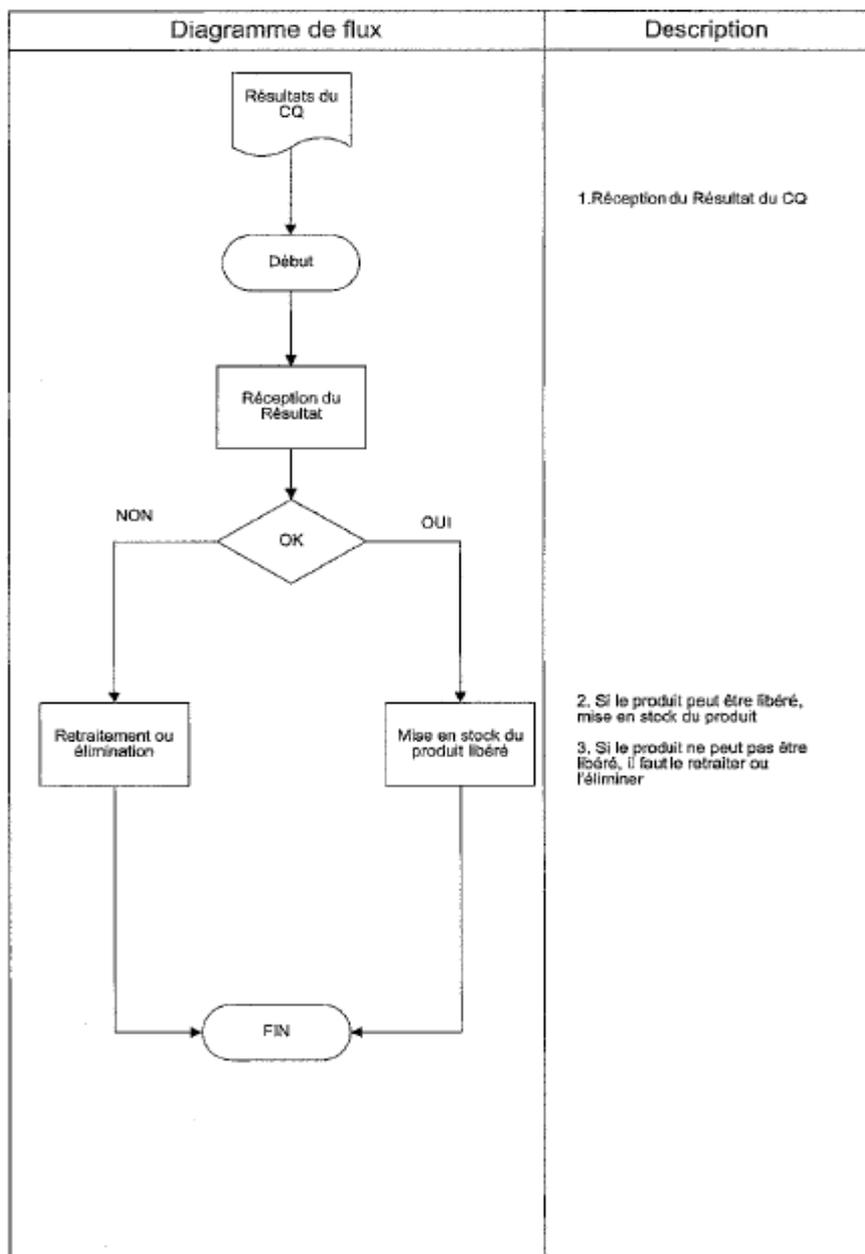


Schéma 2 : process de gestion des résultats du Contrôle Qualité transmis à l'unité de production

Annexe 4 : Comparaison des différentes méthodes d'analyses de risques

Nom de la méthode	Type de méthode	Objectif principal	Défaillances	Etablissement d'un scénario	Avantages	Inconvénients
APR	Inductive	Identifier les scénarios d'accidents en présence de danger	Indépendantes	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Installations les moins complexes. - Etape préliminaire d'analyse - Détection de scénarios non observés - Hiérarchisation des situations dangereuses - Analyse systémique complète et précise - Méthode semi quantitative : échelle de vraisemblance 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode plus complexe à mettre en place - Nécessité de disposer d'un logiciel adapté
HAZOP	Inductive	Identifier les dangers suite à une déviation des paramètres d'un procédé	Indépendantes	Non	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse de risque simplifiée, pas d'analyses des modes de défaillances de chaque élément 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode laissant échapper certains scénarios non observés
HACCP	Inductive	Identifier points critiques de contrôle	Indépendantes	Non	<ul style="list-style-type: none"> - Intéressante pour tous les systèmes de production - Point de contrôle précis 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode focalisée sur la production moins applicable à d'autres secteurs
AMDEC	Inductive	Identifier les effets des modes de défaillance des composants sur le niveau système + calcul de la criticité	Indépendantes	Non	<ul style="list-style-type: none"> - Simplicité de mise en œuvre - Méthode quantitative permettant de classer les défaillances 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation subjective - Méthode laissant échapper des scénarios non observés
Arbre des défaillances	Déductive	Evènements redoutés ou indésirables préalablement identifiés	Combinées	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse de la combinaison e plusieurs modes de défaillance - Calcul de probabilité de survenue d'une séquence de défaillances 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de notion de détectabilité - Méthode fastidieuse parfois, il est conseillé de mettre en œuvre au préalable des méthodes inductives d'analyses de risques

Annexe 5 : Paramètres d'évaluation de l'AMDEC selon la procédure du CHUV

Tableau 1 : Echelle de sévérité

Sévérité		Taux
Ennui léger : peut affecter le système		1
Problème léger		2
Peut affecter le patient		3
Problème majeur		4
Peut affecter le patient		5
Atteinte légère		6
Atteinte majeure		7
Atteinte fatale ou mort		8 - 9

Tableau 2 : échelle d'occurrence

Fréquence	Probabilité	Taux
Inexistante : pas d'occurrence connue	1/10000	1
Basse	1/5000	2
Possible, mais pas de données existantes		3
		4
Modérée	1/200	5
Documenté, mais peu fréquent		6
Elevée	1/100	7
Documenté et fréquent	1/50	8
Très élevée	1/20	9
Documenté, erreur pratiquement certaine	1/10	10

Tableau 3 : Echelle de non détection

DéTECTABILITÉ	PROBABILITÉ	TAUX
Très élevée: le système détectera toujours l'erreur	9/10	1
Elevée: l'erreur risque d'être détectée avant d'atteindre le patient	7/10	2-3
Modérée: probabilité modérée de détecter l'erreur avant qu'elle n'atteigne le patient	5/10	4-5
	4/10	6
Basse: probabilité basse de détecter l'erreur avant qu'elle n'atteigne le patient	2/10	7
	1/10	8
Inexistante: la détection est impossible dans le système	0/10	9

Tableau 4 : Matrice de criticité

		FREQUENCE			
			De 3 à 12 fois par an	Plusieurs fois par mois	
		1	2	3	
GRAVITE	Mineur	1	C3 Acceptable	C3 Acceptable	C2 Attention
	Majeur	2	C3 Acceptable	C2 Attention	C1 Inacceptable
	Critique	3	C2 Attention	C1 Inacceptable	C1 Inacceptable

Annexe 6 : Protocole de validation de l'interface entre les balances et BP'Prep

Protocole

Validation de l'interface entre les balances et le logiciel BP'PREP

Objectif : valider la transmission des données entre 3 balances et le logiciel BP'Prep

1. Paramétrer 3 balances dans Hesiod et les connecter aux ordinateurs
 - Balance PG5002-S (paramétrage déjà effectué)
 - Balance IND690
 - Balance de précision Excellence Plus
2. Validation transmission des données pour la Balance PG5002-S
 - Peser 10 fois les poids de référence suivant (utiliser les poids calibrés) : 2g, 200 g, 2000g, 5000g.
 - Pour chaque saisie : procéder de la manière suivante
 - a. Dans Hesiod : aller sous Produits-Equipements-Balances et sélectionner la balance que l'on va utiliser. Sous caractéristiques : nous avons la copie d'écran ci-dessous

The screenshot shows the Hesiod software interface for configuring a METTLER PG5002-S balance. The left sidebar displays a product tree with categories like 'ARTICLES DE CONDITIONNEMENT', 'EQUIPEMENTS', 'MACHINES', 'ROBOT', 'MATIEREL', 'ACCESSOIRES', 'INDICATEUR', 'KITS', 'MATERIEL MONTAGE ROBOT BAX', 'POCHES JETABLES', 'RECIPIENTS', 'VERRERIE', 'MATIERES PREMIERES', 'PRESTATIONS', 'PRODUITS FINIS', and 'SERVICE ANNEXE'. The main window is titled 'Mettler PG5002-S_BH04585_Dupli - PG5002-S_BH04585_Dupli' and contains several tabs: 'Définition', 'Caractéristiques', 'Tarifs', and 'Documents'. The 'Caractéristiques' tab is active, showing the following configuration:

- Balance n°0
- Configuration de la Précision en gramme :
- Affichage des informations sur la balance :
- Communication :

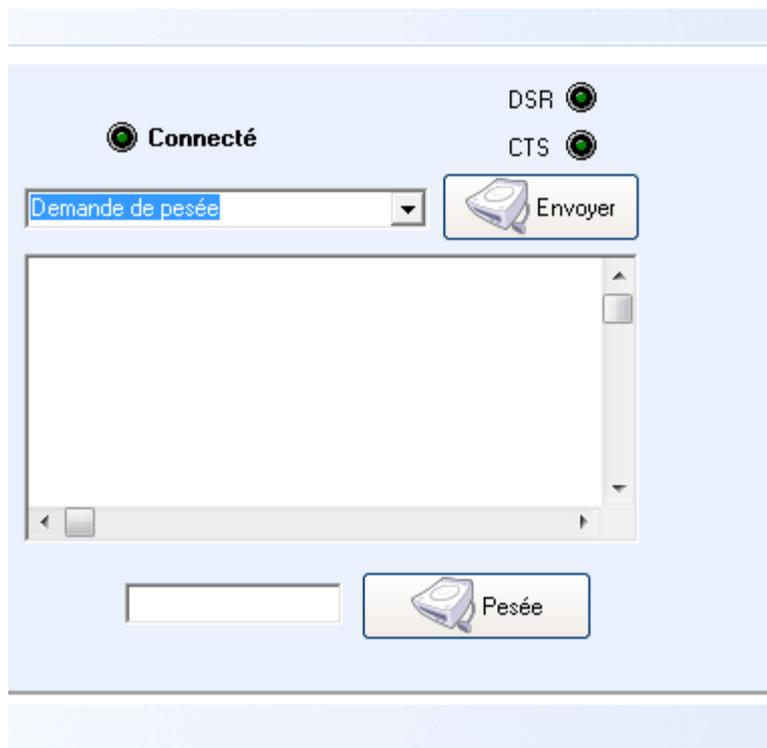
The 'Communication' section includes:

- Marque de la balance : METTLER
- Connecté sur : JHS40257
- Port : COM1
- Vitesse : 9600
- Bit de données : 8
- Parité : Aucune
- Bit d'arrêt : 1
- Contrôle de Flux : Xon / Xoff

On the right, there is a table for communication parameters:

Paramètre	Valeur
Tarage à Zéro	T
Fonctionnement stable	ST 1
Mise en Fonction	PWR 1
Mise hors Fonction	PWR 0
Demande d'état	I4
Demande de pesée	S
Préambule de message	
Préambule de commande	
Postambule de commande	#13#10
Caractère de fin de ligne	#12#10
Symbole gramme	g
Symbole milligramme	mg
Attente demande d'état (seconde)	1
Attente identificateur (seconde)	3

- b. Sélectionner la demande de pesée : cf copie d'écran et poser le poids sur la balance. Cliquer sur pesée : vous aurez le poids qui va s'afficher et faire une copie d'écran dans Word.



METTLER PG5002-S_BH04585_Dupli - PG5002-S_BH04585_Dupli

Balance n°8

Suivi des révisions :

Configuration de la Précision en gramme :

Affichage des informations sur la balance :

Communication :

Marque de la balance : METTLER
DSR
 Connecté
CTS

Connecté sur : HDS40257
Demande de pesée

Port : COM1

Vitesse : 9600

Bit de données : 8

Parité : Aucune

Bit d'arrêt : 1

Contrôle de Flux : Xon / Xoff

S S 200.00 g

ES

Identifiant : 1119512775

- c. Répéter 9 fois la mesure avec le même poids (10 mesures en tout) et faire une moyenne avec écart-type.
 - d. Répéter la même opération avec un autre poids.
3. Validation transmission des données pour la Balance Excellence plus (balance de précision)
- Peser 10 fois les poids de référence suivant (utiliser les poids calibrés) : 10 mg, 1g, 100g et 400 g.
 - Faire les mesures comme indiqué précédemment

Annexe 7: Evaluation des modes de défaillances sur FileMakerPro du processus de Contrôle Qualité

Process step	Listing des défaillances relevées	Risque identifié	Fréquence	Sévérité	DéTECTABILITÉ	IC
Resultats du CQ	Transmission papier des résultats Erreur de retranscription	Traçabilité papier: erreur de retranscription ou absence de données	7	2	7	98
	Perte de dossier de lot	Perte de dossier de lot	6	4	7	168
Reception du Résultat	pas de transmission réel et automatique					
Retraitement ou élimination	pas de blocage de la charge si NC	Absence de traçabilité (pas ou mal documenté dans FmPro) sur le retraitement ou élimination d'une charge non conforme	8	9	9	648
Mise en stock/ Produit libéré	Pas de gestion automatique du stock PF	Pas de gestion de stock automatisée sur produits finis				
	Transcription non bloquante pour la libération					
	Pas d'identification pour ML Mottier responsable de la libération					
NC : Non Conformité						

Annexe 8: Instruction de la rédaction d'une AMDEC



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS
Centres interdisciplinaires et logistique médicale
Service de Pharmacie



Processus AME-12	INSTRUCTION			Elaboré par MVOE
Code I-0626	Rédaction d'un plan d'AMDEC			Validé par RCHI
Version 1.0				Libéré par RCHI
Remplace Nouveau	S'applique à Tous	Dossier ---	Article ---	Diffusé le ---

1. OBJET

Ce document a pour objectif d'aider à rédiger un plan d'analyse de risques.

2. DOMAINE D'APPLICATION

Cette instruction s'applique à toute analyse de risque conduite dans le service.

3. DEFINITIONS

RAQ Répondant assurance qualité.

4. RESPONSABILITES

Le responsable de processus et le RAQ sont responsables d'appliquer cette instruction.

5. DOCUMENTS ET TEXTES DE REFERENCE

-

6. DOCUMENTS ASSOCIES

-

7. DEROULEMENT

7.1 La méthode

Définir le périmètre de l'analyse. Préciser le domaine, étudier le processus, découper en étapes.

Choisir les personnes compétentes et procéder par brainstorming (qu'est-ce qui pourrait mal se passer dans le processus ?).

Définir les critères et leur pondération (fréquence, sévérité, détectabilité).

Calculer les indices de criticité selon la formule (quantifier le risque).

Définir le degré d'acceptabilité de chaque risque et les actions à entreprendre.

Définir la faisabilité et le coût de l'amélioration de la sécurité.

Mettre en place et suivre les actions et si nécessaire, recalculer les indices criticité.

Pour le déroulement des séances, utiliser un formulaire de saisie (F-0627) avec les rubriques suivantes :

- Composant
- Fonction
- Mode de défaillance
- Causes (internes/externes)
- Effets
- Fréquence (cf. critères)
- Sévérité (cf. critères)
- Détectabilité
- Criticité (cf. matrices) (champ calculé)
- Mesure préventive proposée
- Faisabilité (cf. critères)
- Priorité (cf. matrices) (champ calculé)



Processus AME-12	INSTRUCTION			Elaboré par MVOE
Code I-0626	Rédaction d'un plan d'AMDEC			Validé par RCHI
Version 1.0				Libéré par RCHI
Remplace Nouveau	S'applique à Tous	Dossier ---	Article ---	Diffusé le ---

1. OBJET

Ce document a pour objectif d'aider à rédiger un plan d'analyse de risques.

2. DOMAINE D'APPLICATION

Cette instruction s'applique à toute analyse de risque conduite dans le service.

3. DEFINITIONS

RAQ Répondant assurance qualité.

4. RESPONSABILITES

Le responsable de processus et le RAQ sont responsables d'appliquer cette instruction.

5. DOCUMENTS ET TEXTES DE REFERENCE

-

6. DOCUMENTS ASSOCIES

-

7. DEROULEMENT

7.1 La méthode

Définir le périmètre de l'analyse. Préciser le domaine, étudier le processus, découper en étapes.

Choisir les personnes compétentes et procéder par brainstorming (qu'est-ce qui pourrait mal se passer dans le processus ?).

Définir les critères et leur pondération (fréquence, sévérité, détectabilité).

Calculer les indices de criticité selon la formule (quantifier le risque).

Définir le degré d'acceptabilité de chaque risque et les actions à entreprendre.

Définir la faisabilité et le coût de l'amélioration de la sécurité.

Mettre en place et suivre les actions et si nécessaire, recalculer les indices criticité.

Pour le déroulement des séances, utiliser un formulaire de saisie (F-0627) avec les rubriques suivantes :

- Composant
- Fonction
- Mode de défaillance
- Causes (internes/externes)
- Effets
- Fréquence (cf. critères)
- Sévérité (cf. critères)
- Détectabilité
- Criticité (cf. matrices) (champ calculé)
- Mesure préventive proposée
- Faisabilité (cf. critères)
- Priorité (cf. matrices) (champ calculé)

Processus AME-12		INSTRUCTION	Elaboré par MVOE
Code I-0626	Version 1.0	Rédaction d'un plan d'AMDEC	Validé par RCHI

7.2 Les critères

7.2.1 Les critères en général

En règle générale 3 critères sont pris en considération.

Selon : « The use of failure mode effect and critically analysis in medication error subcommittee »
(Hosp. Pharm. 1994, Vol 29, no 4, p. 331 – 337)

Fréquence	Probabilité	Taux
Inexistante : pas d'occurrence connue	1/10'000	1
Basse	1/5000	2
Possible, mais pas de données existantes		3
		4
Modérée	1/200	5
Documenté, mais peu fréquent		6
Elevée	1/100	7
Documenté et fréquent	1/50	8
Très élevée	1/20	9
Documenté, erreur pratiquement certaine	1/10	10

Sévérité	Taux
Ennui léger : peut affecter le système	1
Problème léger	2
Peut affecter le patient	3
Problème majeur	4
Peut affecter le patient	5
Atteinte légère	6
Atteinte majeure	7
Atteinte fatale ou mort	8 - 9

DéTECTABILITÉ	Probabilité	Taux
Très élevée : le système détectera toujours l'erreur	9/10	1
Elevée : Erreur risque d'être détectée avant d'atteindre le patient	7/10	2-3
Modérée : probabilité modérée de détecter l'erreur avant qu'elle n'atteigne le patient	5/10	4-5
	4/10	6
Basse : probabilité basse de détecter l'erreur avant qu'elle n'atteigne le patient	2/10	7
	1/10	8
Inexistante : la détection est impossible dans le système	0/10	9



Processus AME-12		INSTRUCTION	Elaboré par MVOE
Code I-0626	Version 1.0	Rédaction d'un plan d'AMDEC	Validé par RCHI

7.2.2 Les critères en production

A titre d'exemple, dans le cas de la production, les critères suivants moins discriminants peuvent être appliqués :

Critères de fréquence	Note
Moins de 3 fois par an	1
De 3 à 12 fois par an	2
Plusieurs fois par mois	3

Critères de gravité	Note
Arrêt de production inférieur à 10 minutes	1
Arrêt de production entre 10 et 30 minutes	2
Arrêt de production supérieur à 30 minutes	3

Critères de faisabilité des actions préventives	Note
Très facile et peu coûteux à réaliser	1
Facile, mais coûteux à réaliser	2
Difficile et très coûteux à réaliser	3

7.3 Calcul de la criticité

7.3.1 Méthode générale

La criticité est calculée à l'aide de l'indice suivant :

$$\text{Indice de criticité (IC)} = \text{Fréquence} \times \text{sévérité} \times \text{détectabilité}$$

L'IC minimum est de 1 et le maximum de 810 selon les pondérations ci-dessus.

Les chiffres en soi ne sont pas importants, ils permettent de grouper les défaillances en catégorie en fonction de leur degré d'acceptabilité. Les mesures préventives à mettre en œuvre peuvent ensuite être déterminées à l'aide de la matrice de priorité (voir page 4).

7.3.2 Cas de la production

Pour la production, les matrices suivantes peuvent être appliquées :

Annexe 9 : Résultats de la validation de l'interface Balance-BP'Prep

Selon l'AMDEC, le mode de défaillance « sélection des balances » est un risque mineur et n'est pas considéré comme prioritaire dans la réalisation de réduction des risques. Cependant, la validation de l'interface des balances avec BP'Prep a été faite pour pouvoir faire des productions tests et garantir que les balances sélectionnées dans le logiciel ont été correctement paramétrées. Les balances ont été validées sur un intervalle de pesées de 1 à 5000g pour la balance PG-5002-S avec des écarts types de 0.06 à 0.53 et de 10 mg à 400g pour la balance Excellence Plus montrant des écarts types de 0.0001 à 0.0002. Cette validation permet d'effectuer les pesées de manière automatique en évitant les risques de retranscription erronée due aux multiples inscriptions manuelles de celles-ci. De même, le coefficient de variation de chaque balance est conforme car il est inférieur à 2% ce qui met en avant la répétabilité des balances.

Tableau 5 : Validation de l'interface Balance PG5002-S et BP'Prep

Balance PG5002-S				
	Poids 1g	Poids 200g	Poids 2000g	Poids 5000g
	1	200	2000	5000.01
	0.99	200	2000	5000.01
	0.99	200	2000	5000.02
	1	200.01	2000	5000.01
	1.01	200.01	2000	5000.01
	1	200	1999.9	5000.02
	1	200	1999.9	5000.01
	1	200.01	1999.9	5000.02
	1	200	1999.9	5000.02
	1	200	1999.9	5000.03
Moyenne	1.00	200.00	1999.95	5000.02
Ecart-type	0.006	0.005	0.053	0.007
CV	0.6%	0.002%	0.003%	0.0001%

Tableau 6 : Validation de l'interface Balance Excellence Plus et BP'Prep

Balance Excellence Plus				
	Poids 10 mg	Poids1g	Poids 100g	Poids 400g
	0.0101	0.9999	100.0001	400.0006
	0.0099	1	99.9998	399.9999
	0.0099	0.9998	99.9999	399.9999
	0.0101	1	99.9999	399.9999
	0.0101	1	100.0001	399.9999
	0.0099	0.9998	100	400.0004
	0.0099	0.9999	99.9998	400.0002
	0.0099	1	100	400
	0.0099	1	100	400
	0.01	1	100	400.0002
Moyenne	0.01	1.00	100.00	400.00
Ecart-type	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002
CV	1.0%	0.01%	0.0001%	0.0001%

