

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

**Soutenue publiquement le 7 septembre 2018
Par Mme GOURDIN Léontine**

La culture qualité au sein d'un site de production pharmaceutique

Membres du jury :

Président :

Madame Anne GAYOT, Professeur des Universités en pharmacotechnie industrielle, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur :

Monsieur Youness KARROUT, Maître de Conférences en pharmacotechnie industrielle, Faculté de pharmacie de Lille

Membres extérieurs :

Monsieur Stéphane REFREGIER, Pharmacien Systèmes Qualité, AstraZeneca Dunkerque
Madame Anne-Cécile DHIERS, Pharmacien Assurance Qualité, AstraZeneca Dunkerque



Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

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

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

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

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

Remerciements

A ma directrice de thèse,

Madame le Professeur Anne GAYOT,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je tiens à vous remercier pour l'intérêt porté à ma thèse, mais surtout pour vos cours, votre dévouement envers les étudiants et pour m'avoir transmis votre passion du métier de Pharmacien et de l'industrie pharmaceutique. Je vous exprime toute ma gratitude et mon profond respect.

A mes assesseurs du jury,

Monsieur Youness KARROUT,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour tout ce que vous m'avez apporté pendant mon stage de M1, les cours et les Travaux Pratiques au laboratoire.

Monsieur Stéphane REFREGIER,

Je tiens à te remercier de m'avoir donné la chance de travailler à tes côtés et d'avoir accepté d'employer notre thème de travail pour ma thèse d'exercice. Tes conseils et ta confiance m'ont permis d'évoluer et de grandir dans mon travail. Trouve ici mes remerciements les plus sincères.

Madame Anne-Cécile DHIERS,

Je tiens à te remercier pour ta présence dans ce jury, ton enthousiasme et ta disponibilité. Ta bienveillance et tes conseils m'ont été précieux.

A mes parents,

Sans vous, tout cela n'aurait pas été possible. Ce diplôme est le résultat de votre soutien et de votre confiance depuis toutes ces années. Merci pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez inculquées.

A l'ensemble de ma famille,

Merci d'être là dans ce moment si important de ma vie et pour tous les bons moments passés ensemble, votre soutien et votre bonne humeur.

A mes amis de fac,

Clémence, Gauthier, Hubert, Juliette, Lucile, Maxime, Virgyl...

Merci pour toutes ces années d'études passées à vos côtés, d'avoir partagé ces moments de stress avant les partiels mais surtout toutes ces soirées. De sacrés souvenirs, et que ça continue !

A mes collègues de Master,

Manon, Florian, Etienne, Aurélien, Baptiste, Pauline, Marion...

Ces quatre mois de master ont été incroyables, merci pour tous ces bons moments partagés ensemble !

Sommaire

Liste des figures.....	9
Introduction	10
Partie 1 : La culture qualité : définition et contexte	11
1) La culture	11
a) Définition de la culture.....	11
b) Les valeurs pharmaceutiques.....	11
2) La qualité.....	14
a) Définition de la qualité.....	14
b) La qualité d'un médicament en production pharmaceutique.....	16
3) La culture qualité	17
a) Historique	17
b) Définition	19
c) Evaluation de la culture qualité.....	22
d) Cibles à atteindre pour une transformation réussie.....	23
e) Transformation progressive et continue – méthode KAIZEN	25
f) Indicateurs de la culture qualité proposés par la FDA.....	28
Partie 2 : Moyens mis en place pour favoriser la culture qualité	31
1) La formation.....	31
2) Les Règles d'Or.....	36
3) Les causeries.....	38
4) Les retours d'expérience.....	40
5) Le « Gemba Walk »	42
6) Les « 5S ».....	44
7) Les vidéos de patients.....	49
Partie 3 : Sondage afin d'estimer le niveau de culture qualité sur un site de production pharmaceutique.....	50
1) Contexte et personnes interrogées	50
2) Résultats.....	52
a) Définition de la qualité.....	52
b) Les fondamentaux de la qualité	54
c) Evaluation de la connaissance des thématiques clés.....	56
3) Utilisation des résultats.....	56
Conclusion	58
Bibliographie.....	59
Annexe 1.....	61
Annexe 2.....	64
Annexe 3.....	66

Liste des figures

Figure 1 : Serment de Galien	12
Figure 2 : Diagramme d'Ishikawa - Méthode des 5M.....	18
Figure 3 : Eléments de la culture qualité	20
Figure 4 : Exemple de règles d'or qualité sur un site de production pharmaceutique	37
Figure 5 : Exemple d'une causerie qualité portant sur le visa et l'engagement.....	40
Figure 6 : Exemple de retour d'expérience au sujet de l'échantillonnage	41
Figure 7 : Exemple d'une "check-list" utilisée pour une Gemba dans un atelier de production	42
Figure 8 : Les 5S	44
Figure 9 : Exemple de logigramme décisionnel utilisé pour trier les objets (utile/inutile)	45

Introduction

Le médicament n'est pas un produit anodin. Il répond à une définition précise, obéit à une réglementation très stricte, et s'inscrit dans un circuit hautement qualifié et surveillé.

La définition réglementaire du médicament correspond à l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

La qualité fait partie des 3 critères nécessaires à l'obtention d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), à savoir : qualité, efficacité et sécurité. Lors de la fabrication des médicaments, la qualité doit donc être une des priorités des sites industriels. Le service qualité d'un site de production pharmaceutique est un service support qui intervient tout le long du cycle de vie des médicaments. En effet, le service qualité intervient avant même de produire un médicament. La conception des locaux, la validation du processus de fabrication et la qualification des machines sont des missions impliquant le service qualité. Après sa mise sur le marché, la qualité assure le suivi des lots produits via le suivi des réclamations patients et les éventuels rappels de lot.

Sur un site de production pharmaceutique, chacun est acteur de la qualité et a une influence, chacun à son échelle, sur la qualité des médicaments fabriqués. Cependant, la majorité du personnel n'a pas de diplôme ni d'expérience préalable dans le domaine pharmaceutique. Il faut réussir à transmettre les connaissances, les valeurs et les exigences du milieu pharmaceutique à l'ensemble du personnel d'un site industriel.

Partie 1 : La culture qualité : définition et contexte

1) La culture

a) Définition de la culture

Selon le dictionnaire Larousse, la culture se définit comme suit : « *Dans un groupe social, ensemble de signes caractéristiques du comportement de quelqu'un (langage, gestes, vêtements, etc.) qui le différencient de quelqu'un appartenant à une autre couche sociale que lui.* » ⁽¹⁾

La culture se manifeste donc par des comportements collectifs et est l'ensemble des croyances, attitudes, valeurs, objectifs et pratiques partagés qui caractérise un groupe d'individus.

b) Les valeurs pharmaceutiques

Les valeurs propres au milieu pharmaceutique sont actées dans le serment prononcé par les pharmaciens au moment de leur soutenance de thèse d'exercice. Le serment de Galien aurait été transformé en « serment des apothicaires », texte composé en 1608 en latin par Jean de Renou, ancien médecin du roi Henri III, puis traduit en français par le médecin lyonnais Louis de Serres en 1624. C'est une version modernisée du texte du XVII^{ème} siècle que les étudiants prononcent maintenant.

Plusieurs valeurs essentielles au monde pharmaceutique sont retrouvées dans le serment de Galien.

En effet, « respecter non seulement la législation en vigueur » fait référence au respect de la législation et des diverses règles qui s'appliquent au milieu pharmaceutique. Les termes « l'honneur, la probité et le désintéressement » soulignent la transparence dont doit faire preuve toute personne exerçant la pharmacie. La phrase « de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine » rappelle l'importance du patient, de l'éthique et de la confidentialité.

Serment de Galien

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

Figure 1 : Serment de Galien

Comme indiqué dans l'article L 5124-2 du Code de Santé Publique (CSP), chaque entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou comporter la participation d'un pharmacien à sa direction générale ou à sa gérance. Ces pharmaciens sont dénommés « pharmaciens responsables ». ⁽²⁾

Les responsabilités du pharmacien en industrie, et plus particulièrement de pharmacien responsable et de ses délégués, exerçant en France sont exprimées dans l'article R 5124-36 du Code de Santé Publique (CSP).

Ses missions sont les suivantes :

- 1- « Il organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise ou de l'organisme, et notamment la fabrication, la publicité, l'information, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots, la distribution, l'importation et l'exportation des médicaments, produits, objets ou articles concernés ainsi que les opérations de stockage correspondantes

- 2- Il veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments, produits, objets ou articles
- 3- Il signe, après avoir pris connaissance du dossier, les demandes d'autorisation de mise sur le marché présentées par l'entreprise ou organisme et toute autre demande liée aux activités qu'il organise et surveille
- 4- Il participe à l'élaboration du programme de recherche et d'études
- 5- Il a autorité sur les pharmaciens délégués et adjoints ; il donne son agrément à leur engagement et est consulté sur leur licenciement, sauf s'il s'agit d'un pharmacien chimiste des armées
- 6- Il désigne les pharmaciens délégués intérimaires
- 7- Il signale aux autres dirigeants de l'entreprise ou organisme tout obstacle ou limite à l'exercice de ces attributions
- 8- Il met en œuvre tous les moyens nécessaires en vue du respect des obligations prévues aux articles R 5124-48 et R 5124-48-1
- 9- Il veille, dans le cas de médicaments destinés à être mis sur le marché dans l'Union Européenne, à ce que les dispositifs de sécurité visés à l'article R 5121-138-1 aient été apposés sur le conditionnement dans les conditions prévues aux articles R 5121-138-1 à R5121-138-4
- 10-Il signale à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé toute mise sur le marché national d'un médicament qu'il estime falsifié au sens des dispositions de l'article L 5111-3, dont il assure la fabrication, l'exploitation et la distribution

Dans le cas où un désaccord portant sur l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique oppose un organe de gestion, d'administration, de direction ou de surveillance au pharmacien responsable, celui-ci en informe le directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ou, s'agissant des pharmaciens chimistes des armées, l'inspecteur technique des services pharmaceutiques et chimiques des armées, à charge pour celui-ci, si nécessaire, de saisir le directeur général de l'agence. Le pharmacien responsable participe aux délibérations des organes de gestion, d'administration, de direction ou de surveillance, ou à celles de tout autre organe ayant une charge exécutive, de l'entreprise ou de l'organisme, lorsque ces délibérations concernent ou

peuvent affecter l'exercice des missions relevant de sa responsabilité et énumérées du 1 au 10 du présent article. » ⁽³⁾

Le pharmacien responsable doit avoir confiance aux divers procédés et systèmes. En effet, de nombreuses tâches et missions sont déléguées. Cette délégation ne supprime pas le contrôle omniprésent du pharmacien responsable.

Le pharmacien responsable incarne en permanence cette phrase de Rabelais « Science sans conscience n'est que ruine de l'âme » dans son quotidien en gardant à l'esprit cette devise au service des patients. En effet, cette pensée a été l'amorce de la bioéthique, discipline cherchant à réconcilier les capacités scientifiques et leur acceptabilité morale. En industrie, le pharmacien responsable s'assure que la productivité ne prenne pas le pas sur la qualité des médicaments produits.

2) La qualité

a) Définition de la qualité

Les normes internationales sont des rouages indispensables. Elles établissent des spécifications de premier ordre pour les produits, les services et les systèmes dans une optique de qualité, de sécurité et d'efficacité. Elles jouent un rôle prépondérant pour faciliter le commerce international. L'ISO (organisation internationale de normalisation) est le premier organisme mondial à établir des normes internationales d'application volontaire. La fondation de l'ISO remonte à 1947 et, depuis lors, plus de 22000 normes internationales et publications associées qui couvrent la quasi-totalité des secteurs de l'industrie ont été publiées. La première norme ISO (désignée à l'époque recommandation ISO) date de 1951 et avait pour titre « ISO/R 1 :1951, Température normale de référence des mesures industrielles de longueur. » Aujourd'hui, 162 pays participent à la rédaction des normes ISO. ⁽⁴⁾

La norme ISO 9000 définit la qualité comme "*L'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences*". Dans la pratique, la qualité se décline sous deux formes : la qualité externe et la qualité interne. ⁽⁵⁾

La qualité externe est satisfaite lorsqu'un produit ou service répond parfaitement aux besoins et attentes des clients.

La qualité interne correspond à la maîtrise et l'amélioration du fonctionnement de

l'entreprise. Les bénéficiaires en sont la direction, le personnel de l'entreprise, les actionnaires ... et bien sûr les clients.

Il semble donc difficile de faire de la qualité externe sans qualité interne !

Dans un environnement économique et concurrentiel tendu, l'offre est souvent bien supérieure à la demande et les clients plus difficiles à convaincre. L'entreprise qui veut rester compétitive doit plus que jamais identifier clairement les besoins de ses clients et réussir à y répondre parfaitement.

Pour y parvenir, une organisation et un fonctionnement efficaces sont indispensables. Il semble difficile, en effet, d'être compétitif avec des dysfonctionnements internes qui se succèdent, des procédures mal appliquées, des contrôles peu sûrs, une organisation inadaptée, des problèmes fournisseurs, ou encore un pilotage hésitant ...

Le management de la qualité est donc essentiel au succès durable de l'entreprise.

La non-qualité peut coûter cher. En effet, il s'avère généralement plus coûteux de corriger les défauts ou les erreurs que de bien faire du premier coup. En outre, le coût de la non-qualité est d'autant plus important qu'elle est détectée tardivement (perte de matière première, retouche, rebus, retard, frais de transport, frais administratifs, perte de clients, dégradation de l'image de marque ...).

"La qualité, c'est avant tout être capable de fournir la juste réponse aux besoins du client. Mais c'est aussi, travailler avec des moyens adaptés, une organisation méthodique et formalisée de façon adaptée, avec le souci permanent de mieux faire. C'est un état d'esprit qui repose sur le goût du travail bien fait, l'esprit d'équipe et une capacité personnelle de remise en cause pour être plus performant." Selon Christophe BINDI, directeur d'Axess Qualité, cabinet de conseil en management.

La qualité est une notion relative basée sur le besoin. On doit en général rechercher davantage une qualité optimum en respectant le niveau de qualité requis, qu'une qualité maximum.

b) La qualité d'un médicament en production pharmaceutique

La définition de la qualité des médicaments donnée par la « Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA) aux USA est la suivante : « *La qualité des médicaments et produits apparentés est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité, l'acceptabilité du produit.* » Selon l'APhA (American Pharmacists Association), la désignation « qualité » appliquée à un médicament exige :

- Qu'il contienne la quantité de chaque principe actif, inscrite sur l'étiquette, dans les limites acceptables de ses spécifications
- Qu'il contienne cette quantité dans chaque dose unitaire
- Qu'il soit exempt de substance étrangère
- Qu'il maintienne son dosage, sa disponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à utilisation
- Qu'après administration, qu'il libère le principe actif avec une entière biodisponibilité

Dans l'esprit des directives européennes, il va de soi que lorsqu'on parle dans les BPF de la « qualité du médicament », il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire à la qualité définie dans le dossier de demande d'AMM. Cette description sert de référence pour la fabrication car elle a été établie en fonction des données scientifiques de l'étude des paramètres de la qualité pouvant intervenir dans l'efficacité, l'innocuité et la stabilité du médicament.

La partie Qualité du dossier de demande d'AMM correspond au module 3⁽⁶⁾ qui sépare en deux sections différentes les informations relatives à la substance active (3.2.S) et le produit fini associé (3.2.P). (**Annexe 1**)

Dans le chapitre sur la gestion de la qualité des BPF, figure un rappel des concepts de base de la gestion de la qualité :

« *L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente*

l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de fabrication mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de ce guide. »

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) constituent un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.⁽⁷⁾

La mise en œuvre des BPF permet donc de reproduire la qualité du produit telle qu'elle est décrite dans le dossier d'AMM. En dehors de cette exigence des autorités, une entreprise pharmaceutique a d'autres préoccupations de qualité dont :

- les aspects de la qualité du produit non décrits dans le dossier d'AMM ;
Exemple : les rendements attendus ne sont pas déposés dans le dossier d'AMM mais permettent à l'entreprise de contrôler davantage et ainsi sécuriser le produit
- la qualité des services liés au produit ;
Exemple : le traitement des réclamations provenant des patients et des professionnels de santé
- la qualité du management de l'entreprise ;
Exemple : la coordination entre les équipes de production et de qualité
- la qualité de vie dans l'entreprise ;
Exemple : le bien-être des collaborateurs au travail
- la qualité de l'environnement extérieur.
Exemple : la gestion des rejets de production dans l'environnement

3) La culture qualité

a) Historique

La qualité se développa au cours des siècles dans les secteurs de l'artisanat, du commerce et plus tard de l'industrie. Plus récemment, l'essor de la qualité dans des activités industrielles eut lieu dans les années 1930 grâce aux Américains Shewhart, Juran et Deming, puis le mouvement de la qualité Japonaise prit le relais dans les

années 1950 avec Ishikawa et Taguchi pour aboutir enfin au renouveau de la qualité occidentale avec Crosby et le mouvement « zéro défaut ».

Après la deuxième guerre mondiale, le contrôle statistique de la qualité (SQC), développé aux USA, a été adopté au Japon, principalement dans le secteur de la fabrication. Plus tard, il a été intégré avec les méthodes de Juran, qui pendant sa visite en 1954 au Japon a souligné l'importance d'intégrer la qualité dans la gestion d'entreprise. La méthode d'Ishikawa des 5M (Méthodes, Matières, Milieu, Matériel et Main d'œuvre) a contribué, en soulignant l'importance de la Main d'œuvre, à convaincre les managers que chaque employé participe à la démarche qualité.

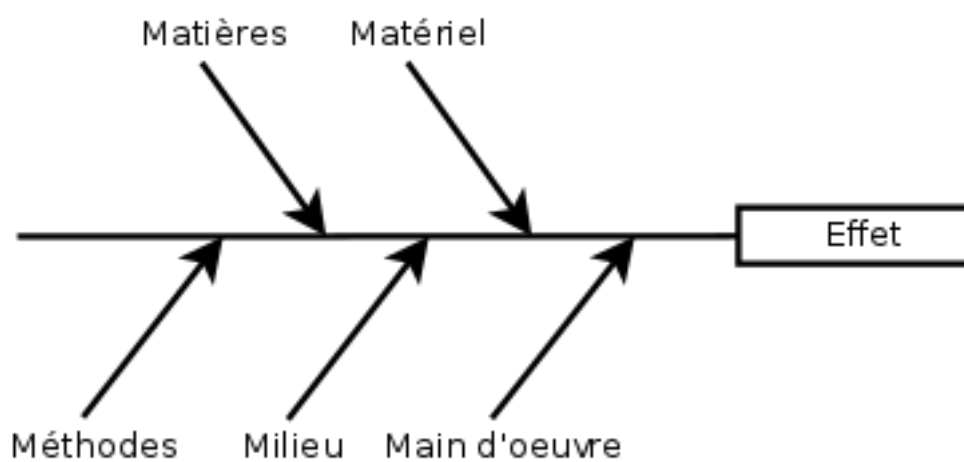


Figure 2 : Diagramme d'Ishikawa - Méthode des 5M

Cette évolution a été enrichie également par Feigenbaum qui a développé le Total Quality Control (TQC). En conséquence, le contrôle statistique de la qualité (SQC) a été intégré dans le Total Quality Control (TQC) au Japon pendant cette période de transition entre 1960 et 1965. C'était pendant la même période que le concept et la méthode de QFD (Quality Function Deployment) ont été présentés. L'industrie automobile japonaise était en pleine période de croissance. Le QFD est une approche matricielle de conception de produit permettant de répondre le mieux possible aux attentes du client. Les matrices QFD sont souvent appelées « maison de la qualité » en raison de leur forme.

Le système de production Toyota, qui s'est fait connaître hors du Japon lors de la crise pétrolière en 1973, est emblématique du Lean Manufacturing. Le Lean est une

approche systémique pour concevoir et améliorer les processus en visant un état idéal centré sur la satisfaction du client, par l'implication de l'ensemble des personnels dont les initiatives sont alignées par des pratiques et principes communs. « Production plus propre, qualité supérieure », clef de voûte du Toyota Production System (TPS) est une vision de la production selon laquelle le produit final est littéralement « tiré » d'un bout à l'autre du système de production, qui débute avec la transformation des matières premières et se termine par l'assemblage final du véhicule et dont les opérateurs sont les principaux acteurs. À mesure que le produit progresse sur la ligne de fabrication, les pièces détachées et matériaux sont demandés aux fournisseurs, uniquement dans les proportions nécessaires. Les principaux agents de ce processus sont les opérateurs employés sur la ligne de production, qui sont appelés « Team Membres » dans les usines Toyota. Grâce à leur pleine implication au sein de leur équipe, ils sont à même d'identifier de nouvelles solutions (c'est le « kaizen », ou amélioration continue), de trouver une réponse standardisée à des problèmes immédiats (c'est le système « jidoka », ou contrôle autonome des défauts) et de s'attacher à l'optimisation permanente de la qualité et de la productivité. La réussite du Toyota Production System (TPS) passe bien évidemment par une formation appropriée. C'est la raison pour laquelle l'ensemble des usines Toyota à travers le monde donne à leurs salariés la possibilité de maîtriser de nouvelles compétences et d'exercer leur esprit d'initiative. Dès lors que l'on offre aux collaborateurs la possibilité de maîtriser leur propre outil de production et de comprendre la nécessité de préserver les ressources, le travail de production se transforme automatiquement en une expérience beaucoup plus enrichissante et gratifiante. C'est ce qu'on appelle l'OJT ou « *On the Job Training* ». ⁽⁸⁾

b) Définition

La culture qualité consiste à ce que les employés fassent vivre la qualité dans toutes leurs activités. In fine, ils adoptent naturellement un comportement qualité au quotidien.

Les fondamentaux nécessaires à l'installation de la culture qualité sont :

- l'engagement des managers
- des infrastructures et un environnement favorisant la qualité
- des employés autonomes
- une orientation patient
- le travail d'équipe et la collaboration
- un processus d'amélioration continue

La culture de la qualité représente une philosophie ayant pour but l'amélioration permanente de la qualité. Elle est caractérisée, d'une part, par un ensemble de valeurs, idées et attentes communes, et d'autre part, par les instruments managériaux ayant comme objectif la coordination des efforts des membres de l'organisation.

Les éléments principaux de la culture de la qualité sont présentés dans la figure ci-après. ⁽⁹⁾

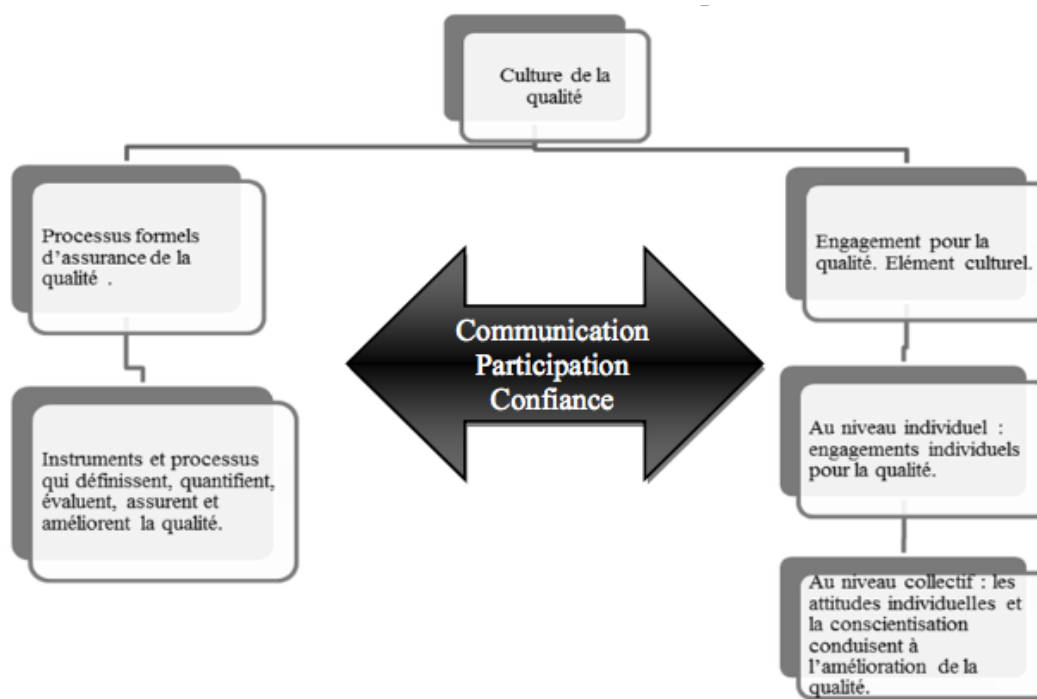


Figure 3 : Eléments de la culture qualité

Dans le cadre de l'industrie pharmaceutique, de nombreux facteurs ont rendu la conformité et la qualité plus difficiles. Les chaînes d'approvisionnement mondiales sont complexes et augmentent la probabilité de défaillances. Les pressions économiques pour réduire les coûts peuvent entraîner un accroissement des compromis et des risques opérationnels pour la qualité. À l'inverse, l'anxiété suscitée par les mesures réglementaires et la compréhension inadéquate des risques peuvent entraîner des coûts de « gold-plating » (c'est à dire des coûts liés à faire du mieux possible et finalement à en faire de trop) et de redondance élevés dans les activités de qualité et de conformité. La croissance de l'entreprise, l'introduction de nouveaux produits et l'entrée sur de nouveaux marchés mondiaux peuvent également attirer une attention accrue de la part des autorités réglementaires. Aussi, lorsqu'un fabricant traditionnel de petites molécules chimiques souhaite produire des médicaments biologiques, cela exige une forte interaction et une conformité réglementaire avec une division différente au sein de la FDA. Ce fabricant n'ayant pas ou peu d'expérience antérieure dans le domaine biologique, la mise en conformité réglementaire se voit complexifiée.

Face à ces pressions, l'analyse pour une qualité et une conformité optimales est convaincante : amélioration de la performance opérationnelle, productivité accrue, moins de risque de conformité, moins de reprise et moins de rupture d'approvisionnement de marchés. Pourtant, dans de nombreuses entreprises, les problèmes de conformité persistent, souvent parce que la culture de l'entreprise consiste plus à combattre les problèmes qu'à penser correctement et à maintenir un état de qualité et de conformité fiable dans toute l'entreprise. Pour que l'organisation réussisse et durablement, cet état d'esprit et ce comportement axés sur la conformité de la qualité doivent commencer par la direction et être imités par les individus à tous les niveaux et dans toutes les fonctions de l'entreprise. De plus, dans une culture de qualité, il est important que les employés adoptent cet état d'esprit, non pas parce qu'ils le doivent, mais parce qu'ils comprennent l'importance et les avantages de cette pensée. Aussi, ils comprennent les risques de ne pas l'adopter.

c) Evaluation de la culture qualité

La transformation des organisations pour obtenir et maintenir une culture de la qualité commence par une évaluation complète des divers paramètres qui influent sur la qualité au sein de l'organisation. En d'autres termes, toutes les activités, les attitudes et les interactions qui constituent ensemble une culture doivent être prises en compte. Les principaux éléments à prendre en compte pour la fabrication des médicaments sont les suivants :

- Structures de gouvernance qualité / conformité
Existe-t-il des mécanismes efficaces pour des activités telles que la gestion du changement global pour les introductions de nouveaux produits, les processus pour les changements réglementaires, la pharmacovigilance, les réclamations des patients, les conseils liés à la qualité et les comités de revue des matériaux ?
- cGMP : Gestion des écarts, actions correctives et préventives, change controls, revue des documents, audit interne / inspection, identification des risques / correction, revue annuelle des produits, tous les autres processus pertinents et les procédures.
Sont-ils uniformes, conformes et efficaces sur chaque site, sur tous les sites et dans l'ensemble de l'organisation ?
- Mesures de qualité : elles comprennent des indicateurs tels que « bon du premier coup », le temps de cycle, les réclamations des patients, les événements réglementaires, la réalisation du plan d'action, les événements à signaler, etc. Les mesures de la qualité devraient être appropriées et constituer la base d'un examen efficace de la qualité.
- Styles de leadership et comportements :
Les dirigeants adoptent-ils une vision globale de la qualité, communiquent-ils cette vision efficacement dans l'entreprise et se comportent-ils de manière à favoriser et soutenir les efforts de tous les employés ?
- Pratiques en matière de ressources humaines
Le personnel est-il recruté, embauché et intégré de manière à promouvoir une culture de la qualité cohérente et performante ? Cela peut être un problème

encore plus difficile pour les fabricants de vaccins saisonniers, car ils embauchent souvent de nombreux travailleurs saisonniers qui ont peu d'allégeance à long terme à l'entreprise ou qui sont peu exposés aux valeurs de l'entreprise en matière de qualité.

- Systèmes de formation et de développement personnel :
Quelles sont la portée, la profondeur et l'efficacité du programme de formation de l'organisation ? Le personnel a-t-il la possibilité de poursuivre son perfectionnement professionnel ?
- Des mécanismes de renforcement des comportements de qualité :
Les politiques de gestion de la performance, les récompenses et la reconnaissance sont-elles conçues pour motiver les employés et les équipes à rechercher systématiquement la qualité ?
- Systèmes d'information relatifs à la qualité : ils comprennent non seulement les systèmes informatiques et les systèmes de planification des ressources d'entreprise utilisés pour la gestion des documents, la gestion des écarts, le contrôle des changements, etc., mais aussi la façon dont les informations sont partagées.
Les meilleures pratiques et les expériences sur un site sont-elles communiquées aux autres sites de l'entreprise pour maintenir une culture d'entreprise uniforme et de qualité ?
- Les perceptions des salariés vis-à-vis de la qualité de l'entreprise :
Comment réagissent les salariés aux énoncés décrivant les normes et les comportements culturels d'une organisation performante et de qualité ?

Sur la base de cette évaluation, il est alors possible de caractériser la culture de qualité de l'organisation, ou plus probablement les cultures, comme base de la transformation.

d) Cibles à atteindre pour une transformation réussie

À partir de l'évaluation, il devrait y avoir des recommandations claires pour l'amélioration, y compris des gains rapides et des objectifs à court, moyen et long termes. Comme les organisations diffèrent, les détails de ces recommandations pour

la transformation d'une culture donnée varient. Cependant, il y a des constantes dans l'exécution de telles recommandations. Un plan d'action centralisé devrait être mis en place pour aider à orienter la planification et la mise en œuvre réussie des recommandations.

Pour aider à conduire et à soutenir les changements, un message de culture de qualité convaincant doit être développé. Le message doit être clair, pertinent, compris par tous et conçu pour fournir un point autour duquel chaque employé peut se rallier, en le motivant à contribuer à l'effort. Les meilleures pratiques en matière de ressources humaines, de développement organisationnel et de leadership devraient être suivies afin de maximiser l'engagement des employés, d'assurer des récompenses et une reconnaissance efficaces, de communiquer en temps opportun les progrès et d'institutionnaliser les réalisations. Enfin, des outils d'excellence opérationnelle appropriés devraient être utilisés pour assurer la réussite de la mise en œuvre et la pérennité de ces efforts, ainsi que pour fournir les mesures nécessaires pour suivre et rendre compte des progrès en cours de route.

À quoi devrait ressembler la culture de qualité durable et performante qui en résulte? Encore une fois, les détails peuvent varier d'une entreprise à l'autre, mais ces cultures doivent avoir les caractéristiques suivantes :

- Les employés de tous les niveaux comprennent les objectifs, les politiques et les procédures de qualité de l'organisation et leurs rôles individuels pour les aider à les atteindre.
- Le leadership, à tous les niveaux, est visiblement engagé dans le soutien au développement d'une culture de la qualité et motive les autres à faire de même, ce qui mène à une responsabilisation et à la durabilité.
- Une communication efficace, le partage des meilleures pratiques à l'échelle de l'entreprise, l'engagement de tous les employés, les récompenses et la reconnaissance des équipes maintiennent l'élan et l'enthousiasme requis pour la durabilité.
- L'organisation embauche des personnes qui possèdent les valeurs de qualité, les normes et les pratiques de travail que l'entreprise désire.

- Des formations qualité techniques et sur le terrain sont déployées au sein de l'entreprise.
- Des normes de qualité cohérentes et durables sont définies clairement et déployées dans l'ensemble de l'organisation. Elles sont définies en accord avec les systèmes de qualité et de conformité, ce qui permet à l'organisation d'atteindre ces normes.
- L'organisation distingue les personnes et les processus comme la cause première des erreurs et, au lieu de blâmer les individus, elle cherche à corriger les processus.
- Les leaders et les gestionnaires à tous les niveaux établissent un climat de confiance et de collaboration dans lequel des problèmes difficiles peuvent être soulevés sans crainte de représailles.
- L'organisation institutionnalise un processus de capture, d'analyse et d'intégration des leçons tirées des réussites et des échecs passés.
- Au fur et à mesure que l'organisation grandit et change, la culture de la qualité est continuellement surveillée et affinée afin de s'assurer qu'elle reste efficace et durable.

Le passage de l'évaluation de la culture de qualité à la transformation en durabilité n'a pas besoin de prendre beaucoup de temps ou de consommer des ressources massives. Cependant, il faut reconnaître que l'atteinte de la qualité et de la conformité ne relève pas d'un processus isolé mais de l'environnement plus large dans lequel il se déroule.(10)

e) Transformation progressive et continue – méthode KAIZEN

Le mot japonais « KAIZEN » est formé de deux idéogrammes japonais, *kai* et *zen* qui signifient respectivement « changement » et « meilleur ». Kaizen se traduit communément par « amélioration continue ».

Kaizen, c'est l'amélioration sans investissement ni gros moyen, en impliquant tous les acteurs (des directeurs aux opérateurs) et en utilisant essentiellement des astuces et le bon sens commun. Cette démarche d'origine japonaise repose sur des petites améliorations faites jour après jour, avec constance. C'est une démarche

graduelle et douce, à petits pas, qui s'oppose au concept plus occidental de réforme brutale ou de rupture par laquelle « on jette tout et on recommence avec du neuf ».

Le Kaizen n'est pas une méthode ni un outil, c'est un mode de pensée qui ne se satisfait pas d'une situation donnée mais cherche constamment à l'améliorer ou la remettre en cause pour un résultat meilleur.

Il n'existe donc pas de recette ou de mode opératoire du Kaizen. Tout au plus peut-on initier le personnel à l'esprit Kaizen, puis les mettre en situation et dans les conditions favorables pour qu'ils s'approprient ce mode de pensée et le mettent en œuvre au quotidien.

Amélioration continue incrémentale (Kaizen) versus innovation de rupture (Kaikaku) : Alors que le Kaizen avance à petits pas, utilise le savoir-faire et beaucoup de bon sens commun, le Kaikaku avance à grands pas et cherche des sauts technologiques. Kaizen est principalement basé sur l'effort, alors que Kaikaku est basé sur l'investissement. Kaizen reconsidère constamment le processus pour en vérifier les résultats face aux objectifs, tandis que Kaikaku recherche les résultats.

La comparaison⁽¹¹⁾, ci-après, appliquée au matériel peut être transposée à la culture qualité des collaborateurs. En effet, vouloir changer leur comportement vis à vis de la qualité de manière brutale (comme le Kaikaku) serait lourd en investissements et mal accueilli par les opérateurs même si on pourrait obtenir une amélioration plus grande. Une démarche plus progressive en impliquant l'ensemble des collaborateurs (selon Kaizen) semble plus adaptée pour améliorer la culture qualité.

Comparaison des méthodes Kaizen vs. Kaikaku appliquées au matériel d'après Christian HOHMANN.

	Kaizen Améliorations incrémentales	Kaikaku Innovations de rupture
Raisonnement	Connaissance et maîtrise du matériel mais améliorations possibles à peu de frais	Amélioration des performances en passant par l'utilisation de matériel dernier cri
Habitudes	Peu de changements	Souvent à changer
Matériel	Ancien amélioré et maîtrisé	Changé pour le dernier cri, à découvrir et à maîtriser
Accueil par les opérateurs	Bon car ils ont participé ou ont été informés et impliqués	Méfiance car ils sont mis devant un fait accompli
Fiabilité	Semblable à avant, généralement meilleur	Ajustements, réglages, mauvaise connaissance des pannes...
Coûts d'investissement	Réduits	Importants
Coûts de maintenance et de fonctionnement	Semblables à avant	D'abord inconnus puis généralement importants
Coûts d'amortissement	Matériel déjà amorti	Importants
Performance	Légère amélioration rapide	Améliorations importantes mais longues à venir

f) Indicateurs de la culture qualité proposés par la FDA

Un indicateur est une grandeur qui peut servir à montrer les changements obtenus ou les progrès accomplis. Un bon indicateur répond à des propriétés requises regroupées par l'acronyme SMART. Le premier à avoir employé cet acronyme est George T Doran.

L'acronyme SMART, appliqué aux indicateurs, correspond à :

- Spécifique
- Mesurable
- Atteignable
- Réaliste
- Temporellement défini

Une *Guidance for Industry* concernant les indicateurs de la qualité est en cours de rédaction par la FDA. Une version « *draft* » a été publiée en juillet 2015, la version finale est prévue pour 2018.(12)

Ce projet de texte explique comment le centre d'évaluation des médicaments et de recherche (CDER) et le centre d'évaluation et de recherche en biologie (CBER) ont l'intention de recueillir des données et d'utiliser des mesures de qualité pour favoriser l'amélioration continue et l'innovation dans l'industrie pharmaceutique.

Les indicateurs de qualité sont utilisés dans l'ensemble de l'industrie pharmaceutique pour surveiller les systèmes et les processus qualité et pour conduire les projets d'amélioration continue dans la fabrication de médicaments. La FDA peut tirer profit des renseignements fournis par ces indicateurs :

- pour aider à développer des politiques et des pratiques de conformité et d'inspection, telles que la planification de l'inspection basée sur les risques des fabricants de médicaments;
- pour améliorer la capacité de l'Agence de prévoir, et donc d'atténuer, les futures pénuries de médicaments;
- pour encourager l'industrie pharmaceutique à mettre en place des systèmes de gestion de la qualité innovants et de pointe pour la fabrication de produits pharmaceutiques.

Parmi les indicateurs proposés par la FDA, il existe des indicateurs optionnels. Parmi eux, deux concernent la mesure du niveau de culture qualité.

La FDA reconnaît l'importance de la culture de la qualité dans la qualité globale du produit, du processus et de l'engagement envers la qualité. Elle reconnaît également que de nombreuses entreprises mesurent la culture de qualité et encouragent cette pratique. La FDA propose les paramètres suivants pour évaluer la culture qualité d'un site industriel :

- **L'engagement de la direction**

Un engagement de la société envers la qualité est identifié clairement comme un indicateur fort d'un système qualité robuste. La FDA reconnaît les difficultés à mesurer l'engagement de la direction et le soutien de la qualité. Le projet de cet indicateur facultatif vise à déterminer si la direction, dotée des ressources et des pouvoirs nécessaires pour apporter des changements, participe à l'évaluation de la qualité des produits et s'il y a un partage de cette évaluation avec les services de qualité et de production. La FDA considère que la direction s'engage si elle permet aux responsables de l'unité qualité et de l'unité de production de participer à la Revue Annuelle du Produit (APR) ou à la Revue Qualité du Produit (PQR).

Indicateur facultatif proposé 1 :

Chaque Revue Annuelle du Produit (APR) ou Revue Qualité du Produit (PQR) a-t-il été examiné et approuvé par : (1) le responsable de l'unité qualité, (2) le chef de l'unité des opérations; (3) les deux; ou (4) ni l'un ni l'autre?

- **L'efficacité des CAPA**

Un programme complet d'actions correctives et préventives a été identifié comme un indicateur fort d'une culture de qualité robuste. L'amélioration continue est basée sur la prévention de l'occurrence initiale (action préventive) ou de la récurrence (action corrective) d'une non-conformité détectée ou d'une autre situation indésirable. La FDA a observé que les systèmes de qualité moins robustes reposent souvent sur la

prévention de la récurrence uniquement par le biais de la formation du personnel (la même formation ayant déjà été dispensée précédemment aux employés).

Indicateur facultatif proposé 2 :

Quel pourcentage de vos actions correctives impliquait la formation du personnel ?

Partie 2 : Moyens mis en place pour favoriser la culture qualité

Afin d'instaurer une culture qualité au sein d'un site industriel et, surtout, de la pérenniser, plusieurs moyens peuvent être mis en place. Ils sont évidemment à adapter en fonction du niveau initial de culture qualité et du contexte propre à l'entreprise afin que la transformation, qui doit être progressive et continue, soit réussie. Les différents moyens présentés dans cette partie sont : la formation, les Règles d'Or, les causeries, les retours d'expérience, le « Gemba walk », les 5S et les vidéos de patients.

1) La formation

La formation constitue une obligation réglementaire. Des exigences la concernant sont citées dans les BPF. En effet, le chapitre 2 « Personnel » consacre une partie à la formation du personnel (points 2.10 à 2.14). Nous pouvons y lire « *La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées. Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment d'y inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée.* »

La formation est un processus qui fait appel à des ressources humaines. Ces ressources humaines peuvent être éventuellement soit des personnes internes à l'entreprise désignées pour organiser les formations et jouer le rôle de tuteur soit des formateurs travaillant dans des organismes de formation.

La formation du personnel comprend deux niveaux : la formation initiale et la formation continue.

➤ **Formation initiale :**

Chaque nouvel arrivant sur un site de production pharmaceutique doit recevoir une formation portant sur les Bonnes Pratiques de Fabrication et sur l'hygiène. Cette

formation est suivie d'une évaluation personnelle afin d'attester du suivi et de la compréhension de la formation. Le contenu et la durée de cette formation ne sont pas définies dans les BPF et peuvent donc varier d'un site industriel à un autre.

➤ **Formation continue :**

La formation continue a pour but d'assurer aux collaborateurs des formations destinées à conforter, améliorer ou acquérir des connaissances professionnelles.

Ces formations périodiques peuvent être complétées d'actions ponctuelles sur le terrain. Ces actions ponctuelles viennent généralement en réponse à des écarts constatés. Par exemple, si un mauvais lavage des mains est remarqué de manière récurrente chez les opérateurs, l'action qui suivra sera une formation sur le lavage des mains : sensibilisation à l'intérêt du lavage des mains ainsi qu'une démonstration sur le terrain d'un lavage correct des mains.

Ces formations doivent être adaptées au public qui les reçoit. Elles doivent donc respecter des principes pédagogiques pour adultes. En effet, utiliser des principes pédagogiques scolaires et les transposer au milieu professionnel est une source d'échec de la formation.

Les bases de la pédagogie pour adultes sont :

- Définir et présenter l'objectif de la formation :
« A l'issue de la formation, vous serez capable de... »
- Impliquer l'apprenant et susciter son engagement
- Remanier la relation maître – élève :
Le formateur ne doit pas user d'une forme de pouvoir autoritaire
- Utiliser des énergies du groupe :
Les ressources du groupe sont multiples (expériences, échanges...) et sont à utiliser
- Traiter les problèmes humains liés à la formation :
Il faut prendre en compte le relationnel, la peur du jugement et les divers a priori

La pédagogie pour adulte est également définie en 4 axes et 12 principes à suivre pour optimiser les formations. ⁽¹³⁾

1^{er} axe : Positionner le formateur comme une personne ressource pour un apprenant acteur

- *Principe du formateur ressource*

Le participant apprend, se forme et construit ses connaissances. Pour ce faire, le formateur est un guide dans le parcours d'apprentissage, il se positionne comme ressource et est donc « utilisé » par le groupe.

2^{ème} axe : Rompre avec les habitudes et en créer de nouvelles

- *Principe d'action*

Ce sont les participants qui agissent et élaborent des solutions. Le formateur a pour rôle de les accompagner en construisant cette implication du groupe.

- *Principe d'alternance*

Pour éviter la lassitude et pour maintenir l'attention, les séquences de formation doivent alterner les méthodes d'animations pédagogiques : cours magistral, travaux pratiques, études de cas...

- *Principe de mise en situation*

Il faut s'appuyer des les situations concrètes des différents participants car il est plus efficace de faire pratiquer puis de corriger plutôt que d'expliquer comment il faut faire.

- *Principe du jeu*

Le jeu permet aux participants de se déconnecter de leurs habitudes de comportement et d'en expérimenter d'autres. Le jeu permet d'obtenir une forte implication et une meilleure mémorisation.

3^{ème} axe : Mémoriser et comprendre ce que l'on a appris

- *Principe de sens*

Pour mémoriser un apprentissage sur le long terme, il nécessaire de comprendre à quoi il sert et le sens qu'il a.

- *Principe de synthèse*

Il est important de proposer régulièrement des synthèses de ce qui a été vu précédemment. Chaque formation peut se terminer par une synthèse faite par les apprenants. Cela les invite à faire le tri et l'analyse des informations et donc à distinguer l'essentiel de la formation.

- *Principe de formalisation*

La formalisation permet de servir le principe de synthèse en donnant des points de repères pour « classer » les apprentissages. Elle permet surtout de jouer sur la mémorisation en offrant un support visuel et physique à ce qui doit être retenu.

- *Principe de métacognition*

Cela consiste à faire prendre conscience aux personnes formées qu'elles ont appris et qu'elles comprennent la manière dont elles ont appris. C'est une forme de prise de recul sur l'apprentissage.

4^{ème} axe : Inscrire la formation dans le temps

- Principe de communication en amont

Il est nécessaire de communiquer en amont sur ce que l'on veut faire ; la formation sera plus efficace quand il y a l'envie d'apprendre

- Principe du plan d'action

Le plan d'action rempli au fil de la formation concrétise l'idée que la formation ne s'arrête pas le formateur parti. Il favorise l'implication des apprenants en les invitant à se demander comment ils vont transposer et utiliser leurs acquis.

- Principe du retour d'expérience

Un accompagnement dans la durée permet aux participants de faire le point sur la manière dont ils parviennent à appliquer ce qu'ils ont compris, les aide à transformer en compétences les acquis de la formation, et à faire l'analyse des blocages auxquels ils se heurtent.

Pour favoriser l'apprentissage, le formateur s'adapte à son public et utilise des méthodes de pédagogie pour adultes. ⁽¹⁴⁾

Un adulte apprend si...	Ce que le formateur peut faire pour favoriser l'apprentissage :
Il accepte et comprend ce que la formation va lui apporter dans son exercice professionnel	<ul style="list-style-type: none"> • Questionner les attentes • Présenter les objectifs de la formation et les valider
Il comprend ce qu'on lui enseigne	<ul style="list-style-type: none"> • Utiliser un langage clair • Faire reformuler l'apprenant • Proposer des activités par difficultés croissantes et réalisables • Aller du concret vers l'abstrait
Il peut faire le lien entre la formation et son expérience professionnelle	<ul style="list-style-type: none"> • Solliciter les témoignages concernant l'expérience professionnelle • Faire réfléchir l'apprenant sur sa pratique (exercices, discussions) • Explorer les connaissances
Il est amené à se questionner, réfléchir, mettre en pratique	<ul style="list-style-type: none"> • Proposer des activités participatives : jeux de rôle, exercices...
Il se sent intégré dans un groupe	<ul style="list-style-type: none"> • Présentation des participants • Dynamique de groupe • Travaux en sous groupes
Il se sent dans un climat de participation	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en confiance, pas de jugement • Droit à la parole, droit à l'erreur • Inciter à parler et à participer • Ecouter les participants
Il a plaisir à apprendre	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en situation • Participation active • Créer la détente et le rire

Pour concevoir une formation, il faut analyser les besoins et définir les objectifs pédagogiques. Pour cela, il est nécessaire de répondre aux questions suivantes :

- Pourquoi ?

La cause et donc l'intérêt de la formation seront définis. Par exemple, cela peut être l'arrivée de nouveaux collaborateurs, la correction d'erreurs récurrentes, la mise en place d'une nouvelle procédure...

- Qui ?

Identifier le public de la formation et donc leurs attentes. Par exemple, il faut s'intéresser au nombre de participants, aux postes occupés par les participants...

- Comment ?

La réponse à cette question permettra de définir l'organisation de la formation. Par exemple, il faut choisir les techniques utilisées, la durée de la formation...

- Quoi ?

Délimiter le sujet et les messages à transmettre. Par exemple, il faut s'assurer du niveau de détail des informations, des liens entre le sujet et les exemples développés...

Il existe plusieurs types de mémoire : la mémoire visuelle (j'apprends en voyant), la mémoire auditive (j'apprends en écoutant) et la mémoire kinesthésique (j'apprends en faisant). Chaque personne a un profil de mémoire différent. Il est donc conseillé de combiner les types de mémoire sollicités durant la formation.

Dans un but d'amélioration, une évaluation de la formation peut être mise en place. Cela permet d'adapter les futures sessions de formation aux attentes du public concerné.

2) Les Règles d'Or

« La règle d'or » est synonyme de principes essentiels à respecter, de recettes pour aboutir au succès dans l'activité d'entreprendre ou dans celle de mise en route d'un projet. Respecter les règles d'or signifie s'entourer de toutes les précautions pour déjouer pièges et embûches.

Les Règles d'Or, pour atteindre le niveau de qualité escompté, sont donc des principes de base auxquels tout employé d'un site industriel peut se rattacher dans ses activités. Elles doivent être adaptées au site et à son contexte mais aussi être valables quelque soit les secteurs du site industriel (production, maintenance, logistique...).

Leur création n'est donc pas aisée. Elle nécessite de définir :

- les éléments clés à inclure dans ces règles d'or
- leur forme : phrases, bandes dessinées, logos...
- leur nombre : un nombre limité de règles d'or favorise leur mémorisation
- leur moyen de diffusion : affichage, mail, journal interne...

Les Règles d'Or peuvent être « statiques », c'est à dire que toutes les règles sont énoncées puis appliquées telles quelles et simultanément, ou « dynamiques ». Ce dernier mode de fonctionnement semble plus adapté au contexte actuel de l'industrie. En effet, en faisant vivre régulièrement les règles via des animations, des formations, des communications... le personnel est invité régulièrement à se remémorer et surtout à comprendre ces règles et leur intérêt. Une présentation progressive des règles d'or, plutôt qu'une implantation de l'ensemble des règles sur un court délai, laisse espérer une meilleure adhésion et un respect sur le long terme.



La qualité, c'est un ensemble de qualités !

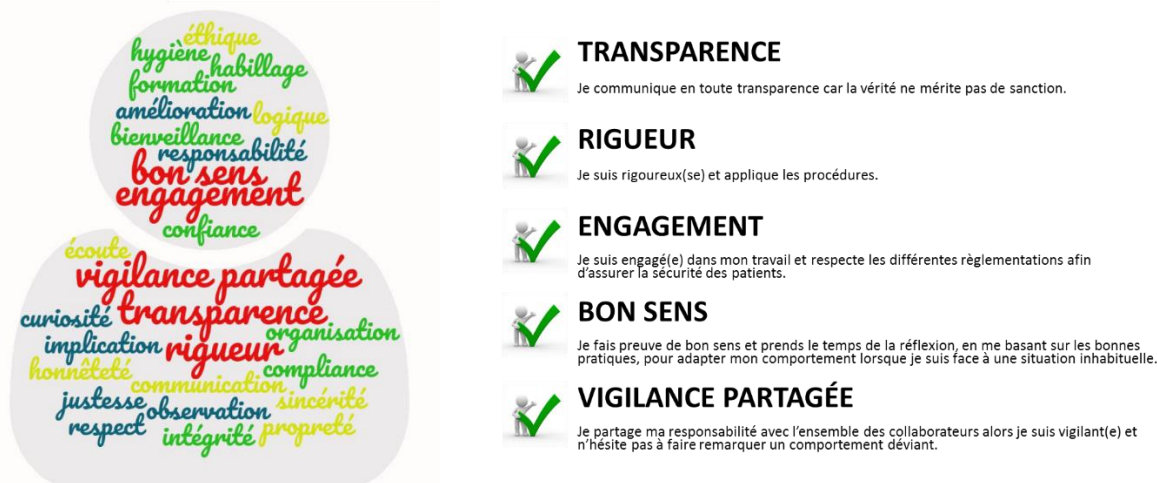


Figure 4 : Exemple de règles d'or qualité sur un site de production pharmaceutique

Dans l'exemple ci-dessus, la Règle d'Or principale est « La qualité, c'est un ensemble de qualités ! ». Elle est ensuite subdivisée en 5 qualités humaines :

- La transparence : « *Je communique en toute transparence car la vérité ne mérite pas de sanction.* »
- La rigueur : « *Je suis rigoureux et applique les procédures* »
- L'engagement : « *Je suis engagé dans mon travail et respecte les différentes réglementations afin d'assurer la sécurité des patients.* »
- Le bon sens : « *Je fais preuve de bon sens et prends le temps de la réflexion, en me basant sur les bonnes pratiques, pour adapter mon comportement lorsque je suis face à une situation inhabituelle.* »
- La vigilance partagée : « *Je partage ma responsabilité avec l'ensemble des collaborateurs alors je suis vigilant et n'hésite pas à faire remarquer un comportement déviant.* »

3) Les causeries

Les causeries sont des points réguliers réalisés avec les collaborateurs sur un temps court (généralement une quinzaine de minutes) afin de traiter un sujet d'actualité dans l'entreprise ou d'effectuer un rappel des bonnes pratiques. Le but des causeries est d'amener les employés à s'imprégner des principes de la qualité. Elles font partie de la stratégie de culture qualité en induisant des questionnements et des apprentissages. Elles participent à l'amélioration continue du niveau de qualité en permettant très facilement de faire un focus sur un point particulier.

Les causeries doivent se dérouler sur le temps de travail, inclure tous les membres disponibles de l'équipe et être animées par une personne disposant des capacités nécessaires pour faire passer un message cohérent et répondre aux diverses questions. Ces causeries ont lieu à un intervalle régulier. Le rythme est à choisir en fonction des contraintes propres à l'entreprise. L'idéal est de mettre en place au minimum une causerie par mois.

Une causerie doit être préparée en amont. En effet, il faut prévoir un support clair et efficace en fonction du message à transmettre. Un planning avec les thèmes des causeries peut être établi à l'avance. La causerie est un moment d'échange. Une bonne participation permettra d'obtenir plus facilement une meilleure compréhension

et l'implication des équipes. La causerie doit être portée par les encadrants. Ces derniers doivent être convaincus des messages donnés à leur équipe. En effet, un message qui n'est pas respecté par le manager n'aura que peu d'impact sur les opérateurs... Les supports peuvent être variés afin que cette routine ne lasse pas le personnel. Le message peut être introduit via un jeu, une vidéo, une mise en situation...

La causerie est une méthode très connue et largement utilisée dans le domaine de la sécurité. Il s'agit d'utiliser la même méthode pour cette fois-ci faire passer des messages portant sur la qualité.



La qualité, c'est un ensemble de qualités !



ENGAGEMENT

Je suis engagé dans mon travail et respecte les différentes réglementations afin d'assurer la sécurité des patients.

The image shows a blank check from 'BANQUE' with a signature. The check is dated 08/06/2018 and is payable to M. DUPOND. The amount is blank. The check number is 000036. The bank details are: PARIS 15ème, 18 RUE DE LA BANQUE, 75 015 PARIS. The account number is 15236 00036 03 000256 33 22 0000256. The MICR line at the bottom is 000036 0230021566985 00700065456.

- Signer un chèque en blanc vous semble-t-il normal ?
- Pourquoi ?

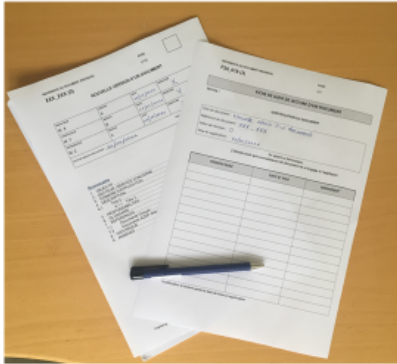


La qualité, c'est un ensemble de qualités !



ENGAGEMENT

Je suis engagé dans mon travail et respecte les différentes réglementations afin d'assurer la sécurité des patients.



Votre responsable vous demande de prendre connaissance de la nouvelle version de la procédure / instruction.

- A. Je signe la feuille au plus vite, je n'ai pas le temps de lire ni maintenant ni plus tard.
- B. Mes collègues m'ont expliqué les modifications liées à cette nouvelle version, je peux donc signer.
- C. Je lirai le document dès que j'ai le temps même après la mise en application. Je signe hors délai.
- D. Je prends le temps de lire la nouvelle version du document puis je signe ; le tout avant la mise en application du document.



La qualité, c'est un ensemble de qualités !



ENGAGEMENT

Je suis engagé dans mon travail et respecte les différentes réglementations afin d'assurer la sécurité des patients.



Votre responsable vous demande de prendre connaissance de la nouvelle version de la procédure / instruction.

- A. Je signe la feuille au plus vite, je n'ai pas le temps de lire ni maintenant ni plus tard.
- B. Mes collègues m'ont expliqué les modifications liées à cette nouvelle version, je peux donc signer.
- C. Je lirai le document dès que j'ai le temps même après la mise en application. Je signe hors délai.
- D. Je prends le temps de lire la nouvelle version du document puis je signe ; le tout avant la mise en application du document.



Je n'oublie pas que mon **visa** (ou signature pour les extérieurs) est un signe de mon **engagement personnel**.

Je m'engage à avoir lu et compris le document. En cas de problème, le visa permet de m'identifier.


Figure 5 : Exemple d'une causerie qualité portant sur le visa et l'engagement

4) Les retours d'expérience

Les retours d'expérience sont basés sur des échanges informels favorisant des prises de conscience individuelles pour une meilleure compréhension des rapports dans le monde du travail. Concrètement, le retour d'expérience est une petite conférence réalisée autour d'un témoignage de durée courte. Il se déroule dans un cadre favorisant la proximité, la convivialité entre personnes et le développement d'un esprit ludique, le plus souvent.

Sur le fond, le retour d'expérience a pour finalité d'accompagner l'évolution des comportements, d'aider à surmonter les résistances et les croyances fondées sur une conception pyramidale du management afin d'encourager les prises de décisions en faveur de plus d'autonomie et de responsabilité individuelle. Sur la forme, la valeur ajoutée des retours d'expérience réside dans l'instauration d'un cadre propice aux échanges informels, favorisant la liberté de parole sur les comportements et une remise en cause personnelle de chacun, à partir d'expériences professionnelles passées, présentes ou potentiellement pressenties. Son public est hétérogène. L'ouverture à des personnes de différents secteurs permet de se préserver de toute pensée unique. Disposer d'un brassage d'opinions favorise la résonance des idées et des expériences, notamment pressenties, et écarte les idées préconçues.⁽¹⁵⁾

Le concept du retour d'expérience a pour objectif de créer une écoute active dans un climat de confiance. C'est pourquoi il repose sur un témoignage qui mêle expérience, démonstration et simplicité. Le niveau d'expression est le plus souvent un ton simple. Cette forme de témoignage, courte et authentique, suscite naturellement questions et réactions d'autant qu'elle interpelle tout en rendant accessible la personne qui témoigne. Souvent, l'interlocuteur exprime, avec simplicité, une vision claire, profonde, d'un vécu professionnel mêlant qualité et performance avec des exemples. Les échanges, auxquels, il est souhaitable que toutes et tous participent, ouvrent de nouveaux angles de vue, valorisent le témoignage en établissant des liens avec le vécu et les connaissances du public. Un compte-rendu peut être rédigé à la fin de chaque retour d'expériences.



Des étuis non imprimés (date et n° de lot) ont été retrouvés dans l'armoire à échantillons. Ces étuis y ont été rangés sans être vérifiés. Ils étaient en réalité destinés aux tests d'étanchéité WILCO et non aux échantillons (analytique ou de référence).

→ Et si ces étuis non imprimés n'avaient pas été détectés et mis dans les cartons de références légales ?
Les références légales peuvent être réquisitionnées, à tout moment, par les autorités pour contrôler le lot. Si des étuis non imprimés étaient retrouvés par les autorités, la conformité de l'ensemble du lot serait remise en question !

Figure 6 : Exemple de retour d'expérience au sujet de l'échantillonnage

Ces échanges peuvent porter sur des expériences négatives pour faire changer les croyances et les comportements mais peuvent être aussi l'occasion de mettre en

avant un comportement positif et de le partager aux autres collaborateurs pour les inviter à suivre la même trajectoire.

5) Le « Gemba Walk »

Un Gemba walk est un « tour d'usine » ou d'atelier, durant lequel le responsable se rend sur le terrain, « là où cela se passe » (Gemba) pour se rendre compte in situ de la situation réelle. Le Gemba permet de comprendre la situation avant d'engager des actions.⁽¹⁶⁾

GEMBA TOUR CHEF ATELIER							
5S	OK	KO	Commentaires	Sécurité	OK	KO	Commentaires
Respect des standards 5S				Dégagement allées et issues			
Etat des fournitures Mini / Maxi				Accès aux extincteurs			
Rangement des postes				Etat élingues			
Auto-évaluations à jour				Port EPI			
Poubelles vidées				Auto-évaluations à jour			
Paramètres Process	OK	KO	Commentaires	Logistique	OK	KO	Commentaires
Manomètres				Approvisionnement postes			
Thermomètres				Respect horaires train			
Taux chargement palétiseur				Respect FIFO			
Charge étuves				Emplacements picking respectés			
Etat filtres				PF évacués			
Bilan tour d'atelier							
		Actions correctives		Pilote	Délai	Avancement	
Note globale	<u>20</u>						

Figure 7 : Exemple d'une "check-list" utilisée pour une Gemba dans un atelier de production

Les objectifs sont :

- effectuer des constats factuels, sources d'amélioration
- montrer l'intérêt du management pour le travail des collaborateurs
- apprendre mutuellement à travers les dialogues, sur le terrain

Pour mettre en place des Gemba walks, plusieurs étapes sont nécessaires. Ces visites sur le terrain peuvent être pratiquées à plusieurs niveaux, à des fréquences

différentes et fixes. Les étapes de base sont toujours les mêmes mais elles sont adaptées aux spécificités de chaque niveau de l'entreprise :

- établir un parcours type, permettant d'observer les éléments clé qui marquent la vie du secteur
- définir les données et les indicateurs significatifs en lien avec l'activité
- décider de la fréquence du parcours et l'inscrire dans les agendas standards
- un manager effectue le Gemba walk accompagné par son « n-1 » au moins. La participation d'autres responsables locaux est utile.
- Les observations et les dialogues portent principalement sur :
 - o les indicateurs, les résultats, les écarts, les plans d'actions
 - o les problèmes, les incidents, les faits marquants
- Le parcours se termine par un dialogue entre participants et le partage des conclusions. Il peut être suivi d'un résumé écrit.

La méthodologie respecte les règles suivantes :

- Quand c'est possible, effectuer le parcours de l'aval vers l'amont (remonter le flux)
- Ecouter attentivement et comprendre font partie des objectifs de l'exercice.
- La question clé du Gemba walk : « pourquoi ? »
- Le Gemba walk se déroule dans le respect de certaines valeurs, dont « ne pas juger, ne pas blâmer, tout problème est source de progrès ».
- Rappeler ainsi qu'il est normal d'avoir des problèmes ; ce qui est anormal est de les ignorer ou de ne pas engager des actions pour les résoudre.
- Accorder la même importance aux résultats qu'aux processus. Le comment est aussi important que le combien.
- A côté du Gemba walk standardisé, des parcours du même type peuvent être organisés autour de thèmes particuliers (sécurité, qualité...).

Les avantages du Gemba walk sont :

- Mieux comprendre, c'est mieux décider
- Cela renforce la confiance mutuelle entre le personnel et le manager
- L'apprentissage continu du manager se fait aussi par les Gemba walks
- C'est une bonne opportunité pour former les nouveaux managers

Pour une adhésion des collaborateurs et un fonctionnement efficace sur le long terme, il faut prendre la précaution à ne pas laisser les remarques sans suite et à suivre les actions de progrès décidées.

6) Les « 5S »

L'organisation du lieu de travail est nécessaire à la mise en place de la stabilité indispensable pour instaurer une culture de la qualité. L'entreprise doit reposer sur une structure stable qui dépend de la maîtrise des procédés, de l'organisation de l'espace, du nettoyage des machines... Pour obtenir une structure stable, cela peut commencer par l'utilisation de la méthode 5S. Cette méthode est un fondamental permettant d'organiser un lieu de travail de façon fonctionnelle. C'est une démarche à la fois individuelle et collective qui repose sur du bon sens. Le 5S est facile à comprendre et ne nécessite pas d'investissement particulier.

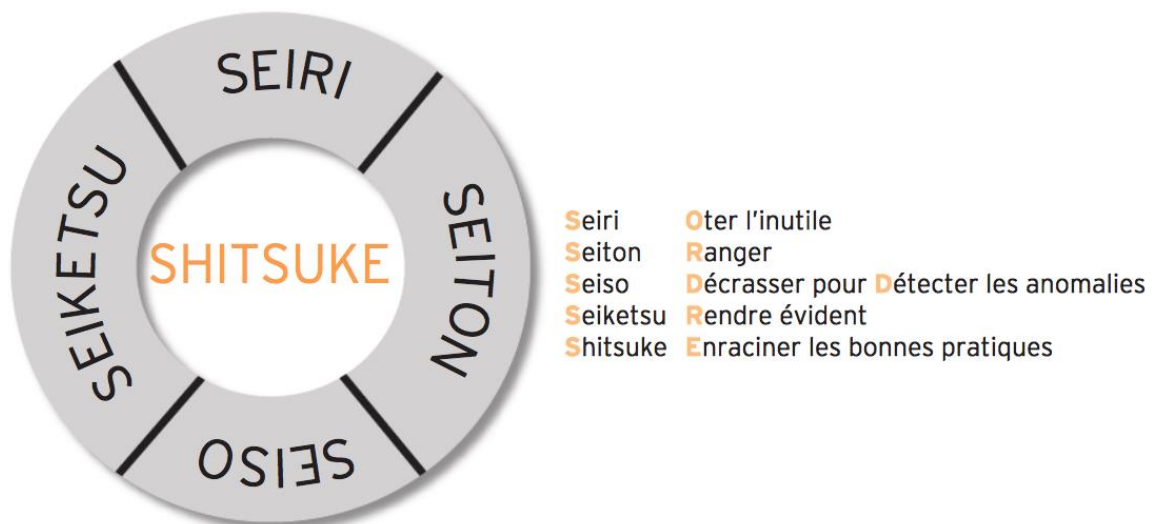


Figure 8 : Les 5S

La méthode des 5S (initiales qui correspondent à 5 noms communs japonais : Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke) est un outil dont la signification peut se résumer par la mise en ORDRE d'un poste ou d'un environnement de travail. C'est l'un des outils de base de la mise en œuvre du Lean.⁽¹⁶⁾ Le Lean est une approche

systémique pour concevoir et améliorer les processus en visant un état idéal centré sur la satisfaction du client, par l'implication de l'ensemble des personnels dont les initiatives sont alignées par des pratiques et principes communs. L'application des 5S aboutit à une organisation de l'espace de travail que les acteurs locaux s'approprient, à un climat de rigueur propice à l'atteinte et à l'amélioration continue des résultats. C'est un outil qui s'applique quelque soit la domaine d'activité (production, bureau, magasin...).

1- Seiri – Oter l'inutile

Ne conserver que les outils et ressources nécessaires sur l'espace de travail. Par exemple, il faut ôter les procédures obsolètes ou qui ne sont plus appliquées, les équipements cassés ou défectueux.

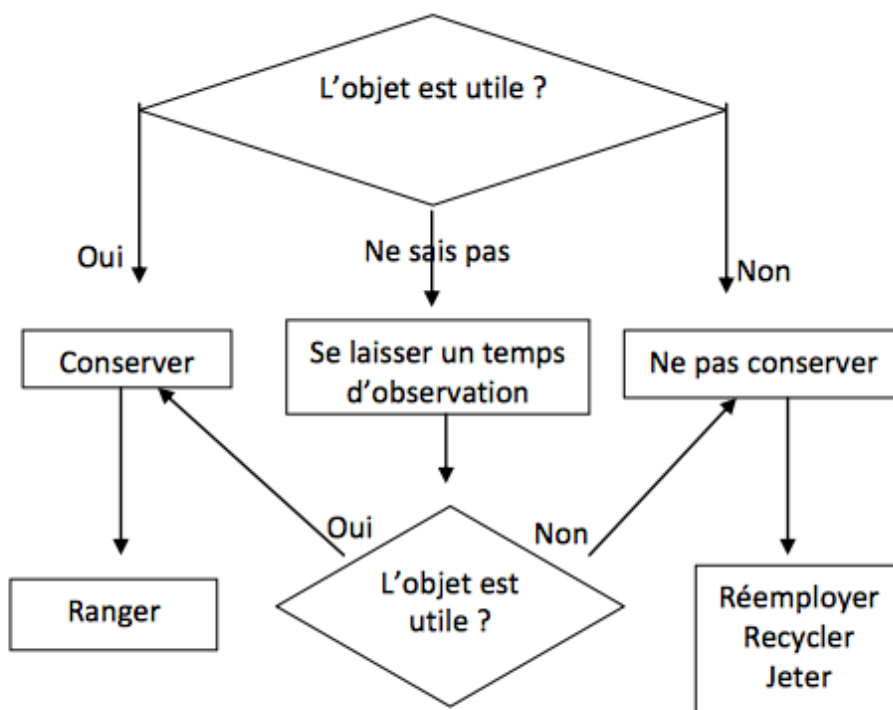


Figure 9 : Exemple de logigramme décisionnel utilisé pour trier les objets (utile/inutile)

2- Seiton – Ranger

Placer les outils et les ressources dans un ordre logique afin d'optimiser les processus de production et réduire la probabilité de créer des produits défectueux.

Cet ordre logique doit contribuer à réduire les mouvements et transports inutiles, les stocks excessifs, les retards, les erreurs...

3- Seiso – Décrasser pour détecter les anomalies

L'espace de travail doit être nettoyé, les équipements et les systèmes sont calibrés et paramétrés de manière optimale, de sorte que les processus de production soient les plus efficaces et efficients possibles. A ce stade, la mesure de la performance des processus peut commencer afin de repérer toutes sortes de variations et toutes sources d'anomalie

4- Seiketsu – Rendre évident

Bien qu'il existe plusieurs manières de faire le travail, il y en a toujours une meilleure que les autres. Les acteurs du processus doivent l'identifier. Celle-ci devient alors le standard, c'est-à-dire la méthode de production acceptée et validée par tous, et qui sert ensuite de référence.

5- Shitsuke – Enraciner les bonnes pratiques

Une fois que les 4 points précédents sont mis en place, il faut les faire vivre. Le suivi et le contrôle visuel permettent de comprendre le processus et de le faire progresser.

Pour utiliser la méthode 5S, il est conseillé de suivre plusieurs étapes :

- Diviser le périmètre (atelier, bureau, magasin) en zones cohérentes.
- Nommer un responsable de zone (il correspond souvent au manager)
- Se fixer des objectifs mesurables (gain de place, baisse des stocks, diminution des erreurs...)
- Procéder à la mise en œuvre de l'outil, étape par étape, avec l'idée que le 5^{ème} S : Shitsuke n'est pas une étape qui arrive à la fin, mais un état d'esprit présent tout au long de la démarche.

Les 5S ne se limitent pas au rangement et à la propreté des lieux mais visent principalement l'amélioration de la sécurité et l'élimination d'un maximum de gaspillages (Muda). Tout est agencé pour rendre immédiatement visibles les écarts par rapport aux règles définies en facilitant ainsi le management. C'est faire prendre

conscience que les 5S sont un outil de management, destiné à faciliter le travail des opérateurs, et qui ne se limite pas à « faire le ménage ».⁽¹⁷⁾

L'organisation mise en place suite à un 5S offre six sources d'amélioration :

- Gain de temps
- Gain de sécurité
- Gain d'efficacité
- Diminution des pannes
- Inspirer confiance
- Gain d'espace

Ces six sources d'amélioration contribuent à une maîtrise des procédés.

L'outil 5S est simple à comprendre mais puissant dans ses effets. Pour ces raisons, il est recommandé de le mettre en œuvre dès le début du lancement d'une démarche d'amélioration continue. Sa pratique permet de démontrer de manière visuelle les changements et les avantages que les outils du Lean apportent.

Il est classique et utile de commencer par le secteur « pilote » et d'en faire une vitrine pour faciliter le déploiement aux autres secteurs de l'entreprise. Il faut s'efforcer de résister à la tentation de conserver des objets inutiles par habitude.

La méthode 5S a plusieurs avantages :

- C'est applicable dans tous les domaines, s'adresse à toutes les catégories de personnel
- Bien appliqué, elle procure des gains mesurables
- Cette première étape de transformations Lean est rapidement visible sur le terrain
- Elle initie l'apprentissage de l'amélioration continue

Quelques précautions sont à prendre :

- Ne pas bruler les étapes, les dérouler de façon ordonnée et systématique
- Le Lean ne se limite pas aux 5S, prendre appui sur les premiers succès pour continuer, ne pas négliger la communication.

Avant 5S



Après 5S



7) Les vidéos de patients

Dans le parcours français de formation des pharmaciens, des stages en officine et en milieu hospitalier sont obligatoires. Tout pharmacien, dont ceux travaillant en industrie, a donc été en contact étroit avec les patients au cours de son cursus de formation. Il semble aisé pour les pharmaciens de penser à l'intérêt du patient quelque soit son lieu d'exercice.

Sur un site de production, la majorité des employés n'a pas jamais vécu cette relation particulière soignant-soigné. Il est alors nécessaire de leur transmettre l'importance de l'éthique et de la sécurité des patients.

Des vidéos de patients qui expliquent leur pathologie, leur quotidien et le bénéfice que leur apportent leurs traitements permettent de sensibiliser les employés de sites de production. En effet, chacun comprend et est sensible au fait que derrière chaque unité produite se cache un patient et donc une vie humaine. Ces petits témoignages sont un moyen de créer un certain lien entre les « fabricants » et le « consommateur » et de replacer le patient comme un des objectifs majeurs de la production pharmaceutique.

Partie 3 : Sondage afin d'estimer le niveau de culture qualité sur un site de production pharmaceutique

Un sondage a été réalisé dont la finalité est d'établir la perception de la qualité de la part des collaborateurs d'un site de production pharmaceutique et d'estimer le niveau de culture qualité. Ce sondage consistait à discuter de la qualité en général en suivant un formulaire contenant des questions types. Le formulaire est différent si la personne est manager (c'est à dire responsable d'une équipe) ou non manager (**Annexes 2 et 3**) mais les sujets abordés restaient les mêmes. Pour un manager, le temps prévu pour l'interview est de 30 minutes alors que pour une personne non manager, le temps prévu est réduit à 15 minutes.

1) Contexte et personnes interrogées

Ce sondage a été réalisé sur un site de production de médicaments administrés par voie inhalée qui emploie environ 400 personnes. Ce site de production connaît une période de développement : création de nouvelles infrastructures, passage de lignes mono-produit en lignes multi-produits, production pour de nouveaux marchés... Ce développement a nécessité un recrutement important au cours des dernières années : plus de 100 nouveaux arrivants sur les 3 dernières années.

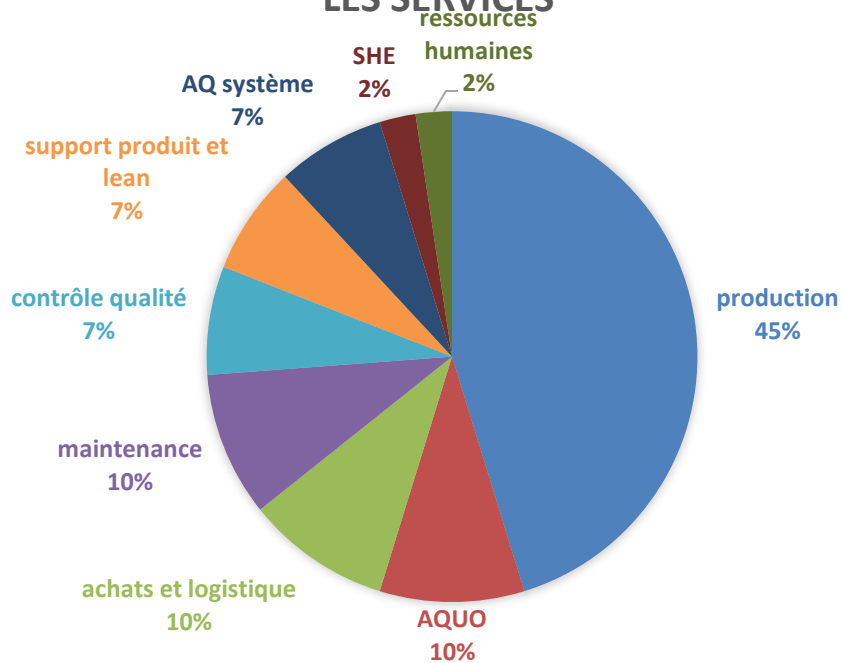
Ces changements massifs peuvent représenter un risque pour le niveau de qualité de l'entreprise. En effet, il faut pouvoir former correctement l'ensemble des nouveaux collaborateurs.

Ce sondage sur la perception qualité du site a concerné au total 42 personnes choisies aléatoirement, ce qui représente un échantillon de plus de 10% de l'ensemble des personnes du site industriel.

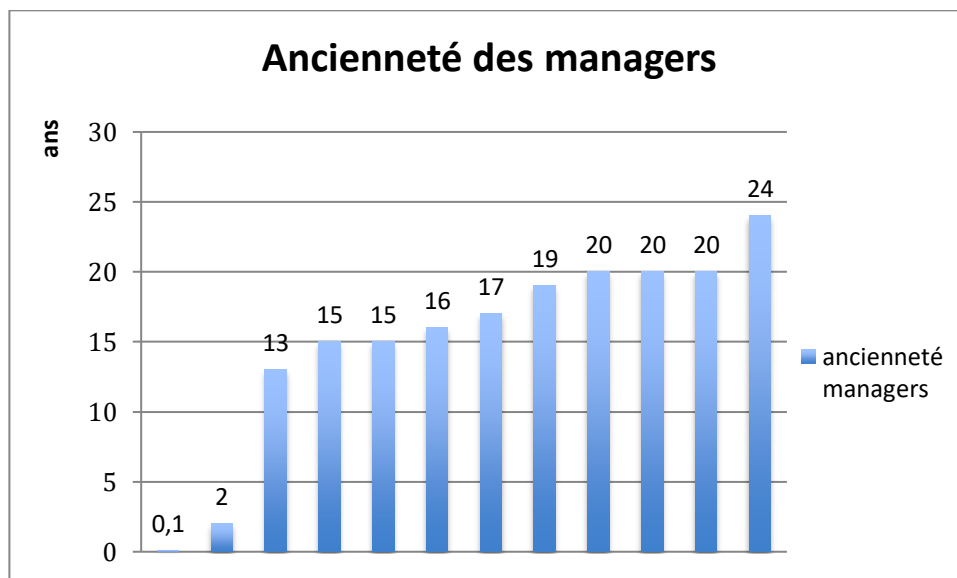
Sur ces 42 personnes, 12 étaient des managers et 30 étaient des opérateurs / techniciens. La parité était respectée puisque 22 femmes ont été interrogées et 20 hommes.

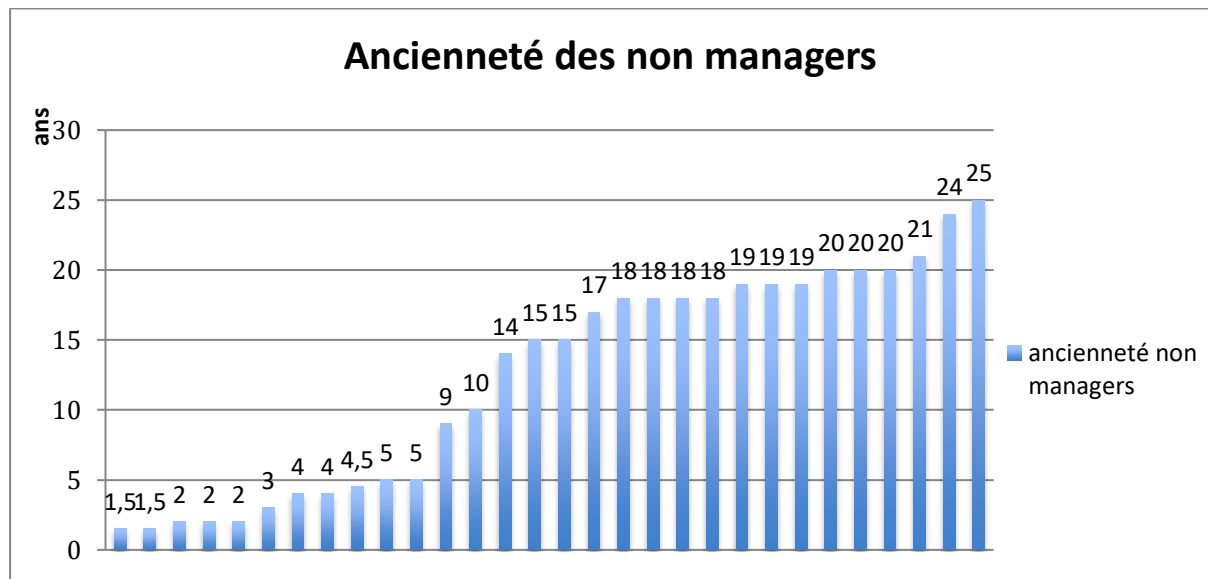
Tous les services, y compris les services supports tels que les ressources humaines, le service Sécurité Hygiène et Environnement (SHE), la maintenance..., ont été sondés.

RÉPARTITION DES PERSONNES INTERVIEWÉES SELON LES SERVICES



L'ancienneté moyenne des personnes interviewées au sein de ce site de production pharmaceutique est de 13,2 ans (Elle est de 15,1 ans pour les managers avec un minimum de quelques mois et un maximum de 25 ans. Pour les opérateurs et techniciens, la moyenne est de 12,5 ans avec un minimum d'un an et demi et un maximum de 25 ans).

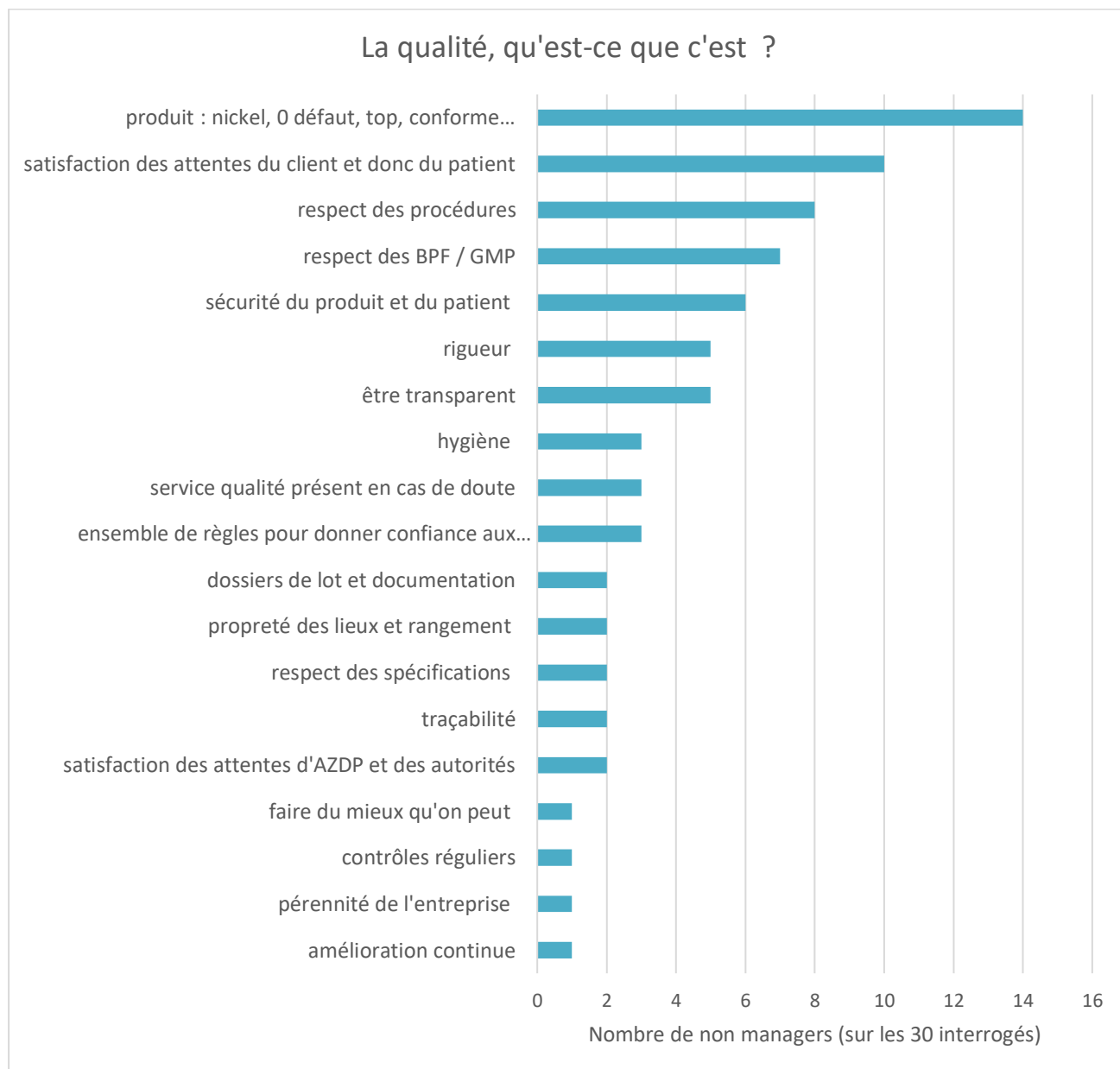




2) Résultats

a) Définition de la qualité

La première question posée aux opérateurs et techniciens était de définir en quelques mots la qualité : « Selon vous, qu'est-ce que la qualité ? ». Cette première question, ouverte et générale, avait pour objectif de recueillir les premières idées des collaborateurs lorsque le mot « qualité » leur est prononcé.

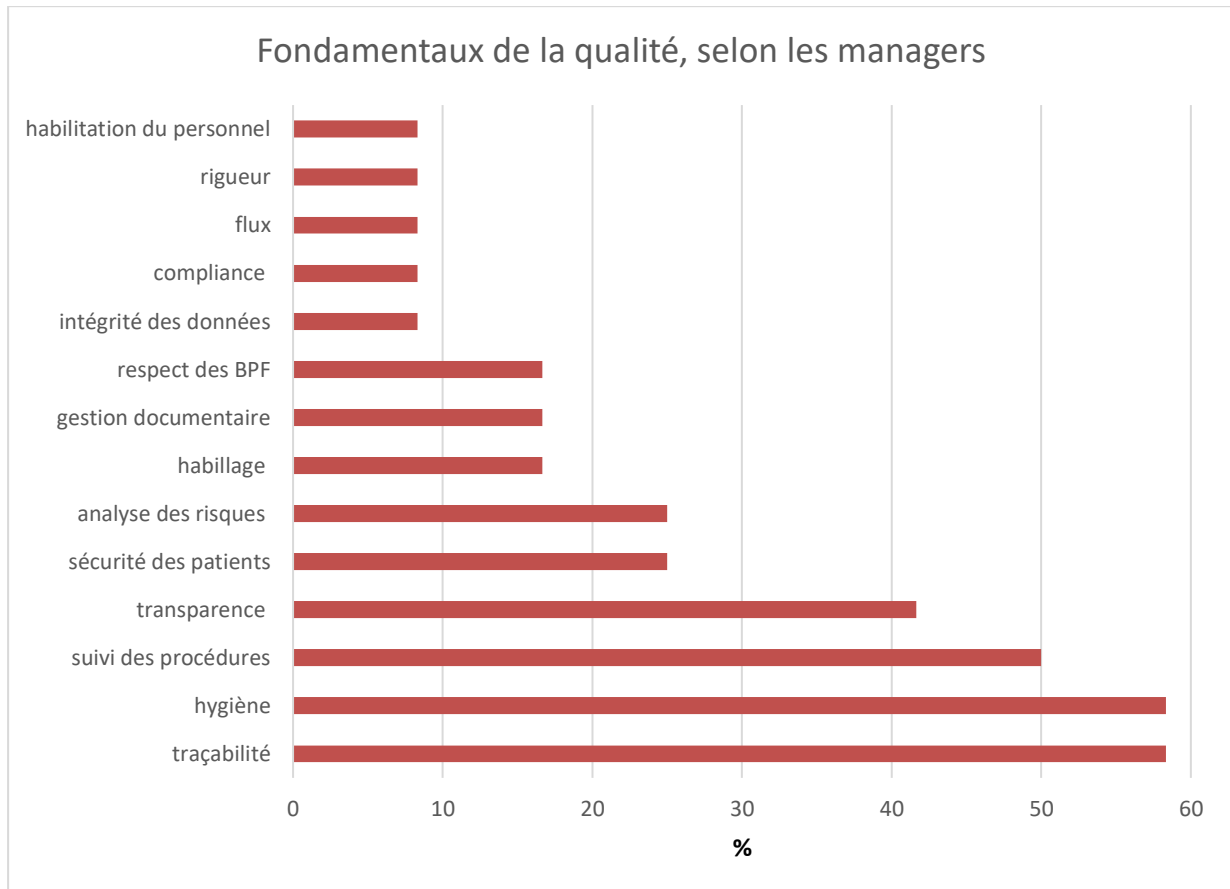


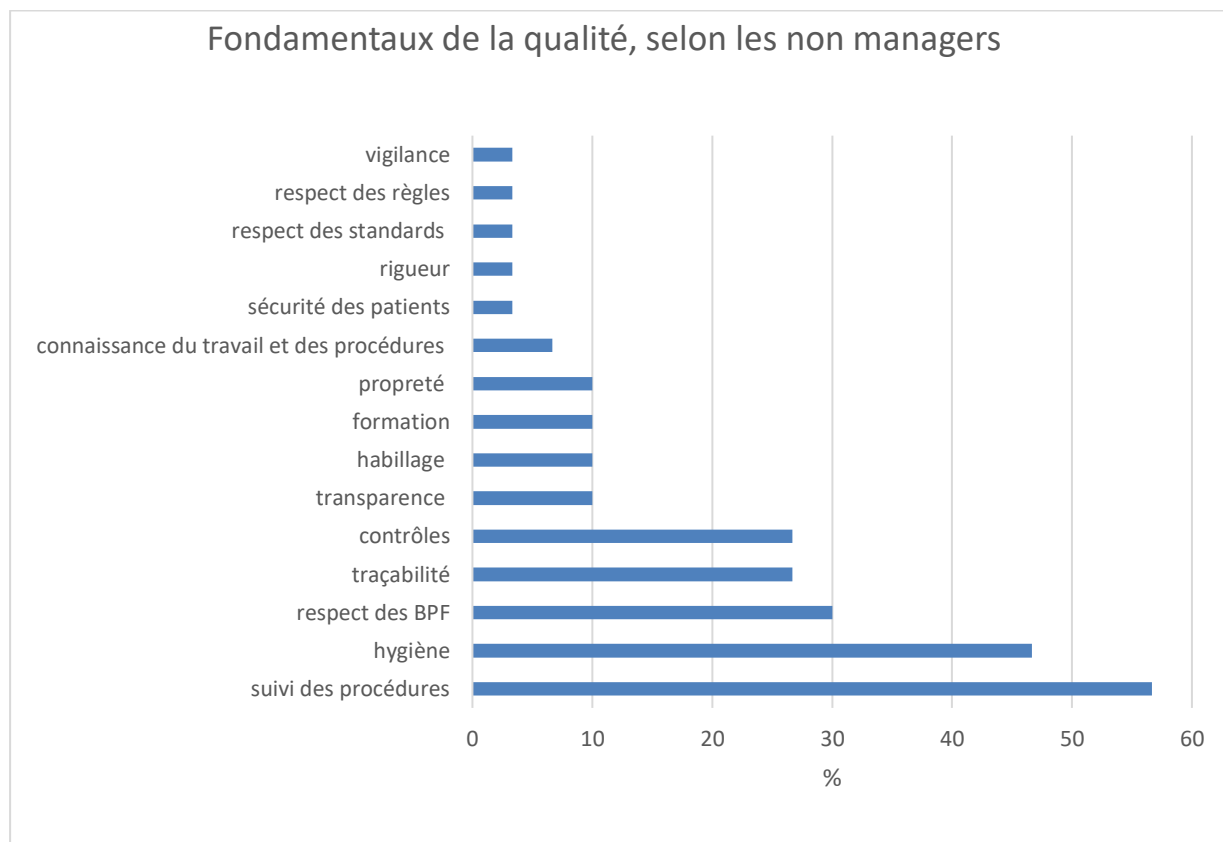
Il n'y avait pas de propositions de réponses. Les réponses obtenues sont donc très variées. Les deux réponses majoritaires concernent le produit et le patient. La qualité correspond à un produit conforme, sans défaut et qui permet de satisfaire les attentes des patients. Le respect des règles, des procédures et des Bonnes Pratiques de Fabrication est une notion qui revient régulièrement lorsque la qualité est évoquée. D'autres réponses sont plus isolées comme l'amélioration continue et la pérennité de l'entreprise mais sont tout aussi intéressantes.

En général, aucune réponse ne sort du cadre et toutes les réponses, aussi variées soient elles, ont un lien avec la qualité.

b) Les fondamentaux de la qualité

La deuxième question servait à obtenir les basiques, les choses réalisées au quotidien qui, selon les personnes interrogées, sont nécessaires à la qualité sur un site de production pharmaceutique. Elle concernait les managers et les non managers.





Quelque soit la population interrogée, certains fondamentaux de la qualité ressortent majoritairement : le suivi des procédures, l'hygiène, la traçabilité...

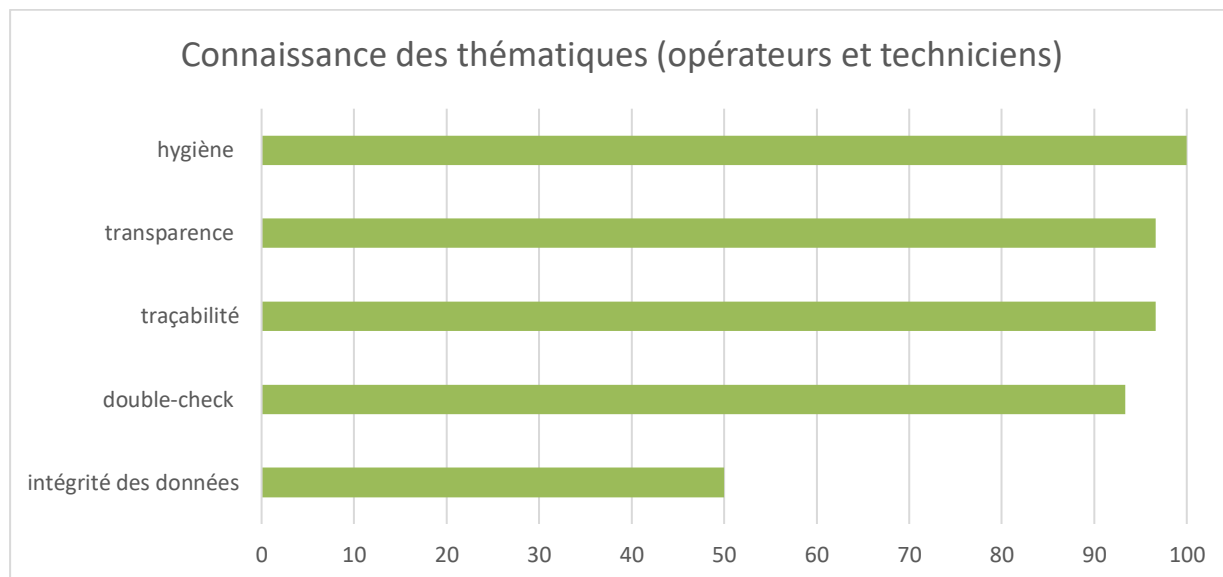
Il est intéressant de remarquer que le respect des BPF est davantage cité par les opérateurs / techniciens que par les managers.

Même si les fondamentaux à respecter semblent connus de tous, les personnes interrogées reconnaissent que certains ne sont pas toujours respectés. Les écarts les plus cités sont le non respect des règles d'hygiène et d'habillage, le mauvais remplissage des documents en lien avec l'intégrité des données, la méconnaissance de certaines procédures...

Puisque les règles sont connues, les points de blocage qui entraînent le non respect sont à identifier afin de corriger, à terme, ces écarts.

c) Evaluation de la connaissance des thématiques clés

La troisième question consistait à définir et illustrer par un exemple des thématiques clés de la qualité afin d'en déterminer la connaissance et la compréhension.



L'hygiène, la transparence, la traçabilité et la double-vérification sont des notions maîtrisées par les personnes non managers interrogées. Concernant l'intégrité des données, la majorité a acquis l'importance de noter directement les données brutes et d'éviter toute retranscription ou recopie. Cependant, les autres bases de l'intégrité des données (donnée attribuable, lisible, concourante, précise...) ne sont pratiquement jamais mentionnées.

A noter que des formations au sujet de l'intégrité des données étaient prévues pour l'ensemble du personnel peu de temps après le sondage.

3) Utilisation des résultats

Les résultats de ce sondage ont servi de base de travail afin de créer des outils pour favoriser la culture qualité sur le site de production. Les outils ont été élaborés par un groupe de travail composés de personnes issues de divers secteurs (maintenance, logistique, qualité, production...). La mixité du groupe a grandement enrichi les échanges et a permis d'adapter les outils à l'ensemble du site. Les Règles d'Or et les causeries associées mentionnées en exemple dans la partie précédente de cette thèse sont le résultat majeur de ce groupe de travail.

Un fois les outils créés, leur mise en place a suscité un grand intérêt de la part d'une majorité des collaborateurs. Le lancement a alors été un succès. La difficulté a été de pérenniser l'utilisation des outils en rappelant régulièrement aux managers leur rôle dans l'amélioration du niveau de culture qualité du site et en donnant la responsabilité aux personnes ayant participé au groupe de travail de porter les messages dans leur secteur respectif.

Conclusion

La culture qualité se définit comme une philosophie ayant pour but l'amélioration permanente de la qualité et dans laquelle les employés ne suivent pas uniquement les lignes directrices de la qualité mais voient aussi se réaliser des actions centrées sur la qualité, entendent parler régulièrement de la qualité et ressentent la qualité tout autour d'eux. Elle est caractérisée, d'une part, par un ensemble de valeurs, idées et attentes communes, et d'autre part, par les instruments managériaux la coordonnant. L'instauration d'une culture qualité pour le médicament nécessite plusieurs éléments tels qu'un engagement des managers, une orientation « patient », un processus d'amélioration continue, une collaboration entre les équipes...

La mesure du niveau de culture qualité d'un site n'est pas aisé. Des sondages relatifs au comportement et à la perception de la qualité des employés sont fréquemment utilisés. La FDA propose également des indicateurs (engagement de la direction et efficacité des CAPA) pour mesurer et récolter des données relatives au niveau de culture qualité des sites de production pharmaceutique et ainsi réaliser des inspections basées sur le risque.

L'amélioration du niveau de culture qualité d'un site industriel est un processus très long et qui nécessite de faire vivre cette culture au quotidien par des actions concrètes. De nombreux moyens peuvent être mis en place : formation, Règles d'or, causeries, Gemba walk... Ils sont évidemment complémentaires et doivent être adaptés au site et aux problématiques. La difficulté ne réside pas dans leur mise en place mais dans l'obtention de l'adhésion des collaborateurs. Sans cette adhésion, la pérennité des outils et donc de la culture qualité serait compromise.

Un grand nombre de ces moyens sont en réalité des outils issus de la sécurité et du Lean adaptés à des sujets d'ordre qualité. L'objectif, à terme, est d'obtenir une culture partagée entre la qualité, la sécurité et le Lean. Cette culture commune permettrait de mettre en commun les actions et d'en optimiser les bénéfices.

Bibliographie

1. Larousse É. Définitions : culture - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cited 2018 Apr 12]. Available from: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/culture/21072>
2. Code de la santé publique - Article L5124-2. Code de la santé publique.
3. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cited 2018 Apr 13]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>
4. Il était une fois l'ISO [Internet]. [cited 2018 Apr 12]. Available from: <https://www.iso.org/fr/the-iso-story.html>
5. qualité, qualité interne, qualité externe, définition qualité, qualité iso [Internet]. [cited 2018 Apr 12]. Available from: <http://www.axess-qualite.fr/qualite.html>
6. Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Quality (CPMP/ICH/2887/99). 2003.
7. Le Hir A, Chaumeil J-C, Brossard D, Charrueau C, Crauste-Manciet S. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 10e édition. Elsevier Masson; 2016. (Abrégés de Pharmacie).
8. La qualité au Japon après les Grands Maîtres [Internet]. [cited 2018 Apr 12]. Available from: http://www.utc.fr/~mastermq/public/publications/qualite_et_management/MQ_M2/2006-2007/projets/q_japon/q_japon.html#_Toc156569433
9. Jonach M, Gramlinger F, Hartl S. Qualität braucht Kultur. Das Quality Culture Konzept und seine Anwendungsmöglichkeiten im Kontext von (berufsbildenden) Schulen. 2012 juin;
10. Developing and Sustaining a Quality Culture. Pharmaceutical Technology Editors. 2011 décembre;
11. Hohmann C. Kaizen Amélioration continue. 2017.
12. FDA. Request for Quality Metrics Guidance for Industry. 2015.
13. Bouchut F, Cauden I, Cuisiniez F. La Boîte à outils des formateurs Ed. 3 [Internet]. Dunod; 2016 [cited 2018 Apr 12]. Available from: <http://univ.scholarvox.com.doc-distant.univ-lille2.fr/book/88833796>
14. Mucchielli R. Les méthodes actives dans la pédagogie des adultes. 12ème édition. ESF Editeur; 2012. 238 p.

15. Collectif Performance et Qualité de Vie au Travail - Performance et Qualité de Vie au Travail [Internet]. Collectif Performance et Qualité de Vie au Travail. [cited 2018 May 9]. Available from: <http://www.collectifperformance.fr/>
16. Demetrescoux R. La boîte à outils du Lean [Internet]. Dunod; 2015 [cited 2018 Apr 12]. Available from: <http://univ.scholarvox.com.doc-distant.univ-lille2.fr/book/88826958>
17. Makhlouf A, Hennion R. Les fiches outils - Focus du Lean Six Sigma : 44 fiches opérationnelles - 115 illustrations - 50 exemples Ed. 1 [Internet]. Eyrolles; 2017 [cited 2018 Apr 12]. Available from: <http://univ.scholarvox.com.doc-distant.univ-lille2.fr/book/88839591>

Annexe 1

Le tableau ci-dessous présente l'arborescence en détail du module 3 selon le CTD :

Numérotation de la section	Titre
3.1	TABLE DES MATIERES DU MODULE 3
3.2	CORPS DE DONNEES
3.2.S	SUBSTANCE ACTIVE
3.2.S.1	INFORMATIONS GENERALES
3.2.S.1.1	Nomenclature
3.2.S.1.2	Structure
3.2.S.1.3	Propriétés générales
3.2.S.2	FABRICATION
3.2.S.2.1	Fabricant(s)
3.2.S.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours
3.2.S.2.3	Contrôle des matières
3.2.S.2.4	Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires
3.2.S.2.5	Validation et/ou évaluation de procédé
3.2.S.2.6	Développement du procédé de fabrication
3.2.S.3	CARACTERISATION
3.2.S.3.1	Elucidation de la structure et d'autres caractéristiques
3.2.S.3.2	Impuretés
3.2.S.4	CONTROLE DE LA SUBSTANCE ACTIVE
3.2.S.4.1	Spécification
3.2.S.4.2	Procédures analytiques
3.2.S.4.3	Validation des procédures analytiques
3.2.S.4.4	Analyse des lots
3.2.S.4.5	Justification de la spécification

3.2.S.5	NORMES OU SUBSTANCES DE REFERENCE
3.2.S.6	SYSTEME DE FERMETURE DU CONDITIONNEMENT
3.2.S.7	STABILITE
3.2.P	PRODUIT FINI
3.2.P.1	DESCRIPTION ET COMPOSITION DU PRODUIT FINI
3.2.P.2	DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE
3.2.P.3	FABRICATION
3.2.P.3.1	Fabricant
3.2.P.3.2	Composition
3.2.P.3.3	Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations
3.2.P.3.4	Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires
3.2.P.3.5	Validation et/ou évaluation de procédé
3.2.P.4	CONTROLE DES EXCIPIENTS
3.2.P.4.1	Spécification
3.2.P.4.2	Procédures analytiques
3.2.P.4.3	Validation des procédures analytiques
3.2.P.4.4	Justification des spécifications
3.2.P.4.5	Excipients d'origine humaine ou animale
3.2.P.4.6	Excipients nouveaux
3.2.P.5	CONTROLE DU PRODUIT FINI
3.2.P.5.1	Spécifications
3.2.P.5.2	Procédures analytiques
3.2.P.5.3	Validation des procédures analytiques
3.2.P.5.4	Analyse de lots
3.2.P.5.5	Caractérisation des impuretés
3.2.P.5.6	Justification des spécifications

3.2.P.6	NORMES OU SUBSTANCES DE REFERENCE
3.2.P.7	SYSTEME DE FERMETURE DU CONDITIONNEMENT
3.2.P.8	STABILITE
3.2.A	ANNEXES
3.2.A.1	Installations et équipements
3.2.A.2	Evaluation des agents adventices au regard de la sécurité
3.2.A.3	Excipients
3.2.R	INFORMATIONS COMMUNAUTAIRES SUPPLEMENTAIRES
3.3	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Annexe 3

Formulaire du sondage qualité réalisé chez les managers

Date :

Réalisé par :

Sondage initial QUALITE

Service : Homme Femme

Depuis combien de temps travaillez-vous chez AZDP ?

Et dans ce service ?

Présentation de la méthode de travail. Remarques ?

.....
.....
.....
.....
.....

Pouvez-vous me citer des fondamentaux (les points incontournables, bases à respecter) du quotidien pour la qualité ?

1 -

2 -

3 -

4 -

5 -

6 -

Dans votre équipe, avez-vous remarqué des « gap » (fondamentaux non respectés) ?

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Quelles sont vos attentes pour ces règles d'or qualité ? Leur future utilisation ?

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Quels sont vos remarques sur les règles d'or sécurité ? (ce qui a plu, ce qui a fonctionné, points positifs/négatifs...)

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Avez-vous des idées / des propositions / des remarques concernant la qualité au sein d'AZDP ?

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Personnes du service à contacter / Disponibilités :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : GOURDIN
Prénom : Léontine

Titre de la thèse :

La culture qualité au sein d'un site de production pharmaceutique

Mots-clés :

Culture qualité – amélioration continue – site de production – formation qualité

Résumé :

La culture qualité se définit comme une philosophie ayant pour but l'amélioration permanente de la qualité et est caractérisée, d'une part, par un ensemble de valeurs, d'idées et attentes communes et, d'autre part, par les instruments managériaux la coordonnant. L'instauration d'une culture qualité nécessite un environnement propice avec des fondamentaux tels qu'un engagement des managers, une démarche d'amélioration continue, une collaboration entre les équipes... L'évaluation du niveau de culture qualité d'un site industriel est une étape préliminaire à son amélioration et peut se faire via des sondages. La FDA propose également des indicateurs qui serviront à réaliser des inspections basées sur le risque. Divers outils favorisant l'amélioration de la culture qualité sont développés. Ces outils sont complémentaires et à adapter à chaque site en fonction de son contexte. Pour les sites de production pharmaceutique, un des objectifs est de rendre cette approche de la qualité commune à celles de la sécurité et du Lean afin d'en optimiser les bénéfices.

Membres du jury :

Président : Madame Anne GAYOT, Professeur des Universités en pharmacotechnie industrielle, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Monsieur Youness KARROUT, Maître de Conférences en pharmacotechnie industrielle, Faculté de pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur Stéphane REFREGIER, Pharmacien Systèmes Qualité, AstraZeneca Dunkerque
Madame Anne-Cécile DHIERS, Pharmacien Assurance Qualité, AstraZeneca Dunkerque