

Université de Lille
Année Universitaire 2018/2019
Faculté de Pharmacie de Lille

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIEN**

**Soutenu publiquement le 27 Mai 2019
Par M. David MICHEL**

**conformément aux dispositions réglementaires en vigueur
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**ANALYSE ET GESTION DES DEVIATIONS QUALITE SUR UN SITE DE
PRODUCTION D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE DE
FACONNAGE**

Membres du jury :

Président :

Bertrand DECAUDIN,

Doyen, Faculté de Pharmacie Lille

Assesseur :

Juergen SIEPMANN,

Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie Lille

Membres Extérieurs :

Anne-Lise WAUTELET,

Responsable Assurance Qualité et Systèmes, Delpharm Lille



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

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

☎ 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 FRANJIE
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	El 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

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

Cette thèse est le fruit de mes années d'études à la faculté de Pharmacie de Lille, d'une année de Master à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, et de mes expériences en qualité dans des industries pharmaceutique.

Il est difficile de commencer ces remerciements tant le nombre de personnes à remercier me paraît important après toutes ces années d'études et de stage... et parce que pour moi la beauté du métier de pharmacien d'industrie est dans les belles rencontres.

Je commencerai donc par remercier chacun des membres de ce jury.

Merci à Mme. Anne-Lise WAUTELET, Responsable Assurance Qualité Systèmes chez Delpharm, d'avoir accepté de juger ce travail.

Il me semblait difficile qu'il en soit autrement, puisque tu as vu naître ma vocation de Pharmacien il y a maintenant presque 5 ans au cours de mon alternance.

Notre collaboration amicale est un soutien quotidien dans les moments de doute. Tu fais partie de ces collègues rares avec qui tout est simple, merci encore pour tout Anne-Lise.

C'est également Monsieur le Docteur Decaudin, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Lille 2 que je tiens particulièrement à remercier pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse mais encore plus pour ces petits conseils qui m'ont permis d'en arriver où je suis aujourd'hui.

Quant à Monsieur Jurgen Siepmann, Professeur de la faculté Pharmacie de Lille 2, merci pour l'intérêt que vous avez manifesté pour ma thèse. Votre accompagnement scientifique lors de mes cours de galénique. Ceux-ci ne m'ont pas endormis !

Mes années d'études m'ont fait voyager de Lille à Strasbourg, puis à Tel Aviv chez TEVA.

Je tiens particulièrement à remercier tous les membres de ma famille ainsi que mon beau père qui m'ont permis de me faciliter une logistique parfois pesante.

Je remercie de tout cœur ma mère et mon père pour m'avoir permis de faire mes études, de leur soutien pendant durant ces dernières années dans mon insertion dans le monde professionnel. Ils m'ont transmis un sens critique et une ouverture d'esprit qui m'ont permis d'évoluer au sein des différentes entreprises, mais aussi de rédiger cette thèse.

À ma sœur et mes petits frères qui ont su m'apporter des rires et de la joie aux moments difficiles durant ces années.

Enfin un grand merci aux différentes sociétés pharmaceutiques comme TEVA (Petah tikva), GSK (Rixensart) ou Celgène (Couvett/Boudry) pour m'avoir permis de confronter mes connaissances pharmaceutiques théoriques avec les réalités du terrain.

I. INTRODUCTION	13
II. LA QUALITE SUR LE SITE DE PRODUCTION D'UN FACONNIER	14
A. LE FACONNIER	14
1. FONCTIONNEMENT	14
2. RECLAMATIONS & AUDITS	17
a. Réclamation	17
b. Les Audits	17
B. LA QUALITE SUR UN SITE DE PRODUCTION	19
1. LA QUALITE	19
2. LE SITE DE PRODUCTION	20
C. L'ASSURANCE QUALITE	23
D. MANAGEMENT DE LA QUALITE ET REVUE DE DIRECTION	25
1. Le management de la Qualité	25
2. La revue de direction	26
III. ANALYSE DE RISQUES ET GESTION DES DEVIATIONS QUALITE	29
A. ANALYSE DE RISQUE	29
1. Analyse de risques	29
2. Les outils de l'analyse de risques	30
a. FTA : Fault Tree Analysis	30
b. HACCP : Hazard Analysis and Critical Control Point	31
c. AMDEC : Analyse des mode de défaillances, de leurs effets et leurs criticité.	32
B. GESTION DES DEVIATIONS	34
1. Déviations	34
a. Notification qualité	34
2. Analyse des déviations	36
a. Initiation de la déviation et amélioration	36
b. Investigation root cause et outils qualité	38
c. Evaluation de la criticité	44
3. CAPA : Corrective Action Préventive Action	48
4. Etude de cas	53
a. Contexte et problématique de l'étude	53
b. Répartition des NQ/NRTQ en fonction de leurs cotations	55
c. Répartition des NQ/NRTQ par catégorie	57
d. Proposition: déclenchement des CAPA avec seuil >3	62
IV. PREVENIR LA NON QUALITE ET METTRE EN PLACE UNE BOUCLE D'AMELIORATION CONTINUE.	70
A. MAITRISER LA NON QUALITE	71
1. Hiérarchisation des solutions	71
2. La méthode de GANTT :	72

3. La méthode de PERT	73
4. Efficacité des actions	74
a. Les indicateurs	74
b. Tableau de bord	75
B. PREVENIR LA NON QUALITE et ENTRER DANS LA BOUCLE D'AMELIORATION CONTINUE	77
1. Structurer la demarche et anticipé :	77
2. Notion Six Sigma :	77
3. DMAIC	79
4. Identifier et traiter les presque incident et eviter les pieges.	81
C. Amélioration continue au quotidien	83
1. KAIZEN	83
2. PDCA	83
V. CONCLUSION	86

Liste des figures

Figure 1: Engagement du façonnier avec le client/ Patient/ Autorité de santé	16
Figure 2: Opérateur en zone de production	20
Figure 3: 5M	22
Figure 4: Organigramme d'un département qualité	24
Figure 5: Exemple d'application de la revue par la direction des performances du procédé et de la qualité du produit tout au long du cycle de vie du produit	28
Figure 6: détaille du processus FTA simplifié	30
Figure 7: Principe HACCP	31
Figure 8: Exemple de cotation AMDEC	33
Figure 9: Différence entre les NQNRTQ et NQRTQ	34
Figure 10: Detail de la méthode QQQCCP	38
Figure 11: Méthode des 5 « pourquoi »	41
Figure 12: Diagramme d'Ishikawa:	42
Figure 13: Diagramme Ishikawa couplé aux 5 « M »	43
Figure 14: Exemple d'un système AMDEC	45
Figure 15: Exemple de criticité liée à la cotation	45
Figure 16: Diagramme de Pareto	47
Figure 17: Source de CAPA	49
Figure 18: Flux des NQ	51
Figure 19: Assurance Qualité et Notification Qualité	52
Figure 20: Méthodologie cotation NQ	54
Figure 21: Cote des 255 NQ/NRTQ	55
Figure 22: Catégories dominantes NQ/NRTQ	57
Figure 23: Cote/écart documentaire	58
Figure 24: Cote/rendement hors normes	58
Figure 25: Cote/Contrôle en cours non conforme(CCNC).	59
Figure 26: Cote/Dysfonctionnement équipement	60
Figure 27: Fonctionnement en mode dégradé	60
Figure 28: Catégories dominantes de la cote 3 (Investigation CAPA)	62
Figure 29: Gravité 3 (image)	63
Figure 30: Fréquence 3 (1x/semaine)	64
Figure 31: Gravité 6 (patient)	64
Figure 32: Fréquence 2 (1x/mois)	65
Figure 33: Cotes Dominantes Des NQ/RTQ	66
Figure 34: Cotation de la gravité avant modification	67
Figure 35: Cotation de la gravité avant modification	68
Figure 36: choix des solutions en fonction des côtes	72
Figure 37: illustration méthode de GANTT	73
Figure 38: illustration de la méthode de PERT	73
Figure 39: Exemple de démarche d'amélioration	76
Figure 40: Illustration six sigmas process	78
Figure 41: DMAIC illustré	80
Figure 42: Pyramide des presque incident	81
Figure 43: Principe PDCA	84
Figure 44: Valorisation de l'amélioration continue	86

ABREVIATION

ICH:	International Conference of Harmonisation
FDA:	Food and Drug Administration CFR Code of Federal Rules
EMA :	European Medicines Agency
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de Santé
SOP:	Procédure Opératoire Standard
AQ :	Assurance Qualité
BPF / GMP:	Bonnes Pratiques de Fabrication/Good Manufacturing Practice
CAPA / CAPA :	Actions Correctives et Préventives
AFNOR:	Association Française de Normalisation
AMM:	Autorisation de Mise sur le Marché
ISO:	International Organization for Standardization
WHO:	World Health Organization
PIC:	Pharmaceutical Inspection Convention
RDD:	Revue De Direction
SMQ:	Système Management Qualité
FTA:	Fault tree Analysis
HACCP:	Hazard Analysis Critical Control Point
AMDEC:	L'Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité
NQ:	Notification qualité
RTQ:	Relevant to quality (relatif à la qualité)
NRTQ:	Non Relevant to Quality (non relatif à la qualité)
QQOQCCP:	Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi
PERT:	program evaluation and review technique
DMAIC:	Define, Measure, Analyze, Improve and Control
PDCA:	Plan Do Check Act

I. INTRODUCTION

Le contexte actuel pousse l'industrie pharmaceutique à accroître sa productivité et son innovation afin de garantir une bonne compétitivité.

Certaines vont opter pour la sous traitance, leur permettant ainsi de développer et fabriquer leurs produits tout en gardant le monopole juridique et commercial.

En effet, le façonnier est capable de fournir un service complet afin de répondre aux besoins de ses clients ; en offrant transparence et adaptation aux délais et quantités.

Le façonnier doit répondre aux mêmes exigences éthiques et règlementaires que l'industrie pharmaceutique, à savoir garantir la qualité du médicament.

Ces industries sont axées sur 3 principes que sont, la maîtrise de la chaîne de production de la mise en forme galénique à la distribution, le suivi des évolutions de la réglementation qualité à travers le monde et la culture industrielle du personnel définissant l'image de l'entreprise.

Cette obligation éthique de l'industrie envers les utilisateurs l'oblige à mettre en place un système d'assurance de la qualité à tous les niveaux de l'entreprise : du développement à la libération du médicament.

Ce service est responsable des activités permettant de donner une confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences « qualité ».

Les déviations sont des outils utilisés par ce service afin de garantir la traçabilité de tout écart ayant lieu autant au niveau process que documentaire.

Afin de mieux comprendre le fonctionnement de l'assurance de la qualité chez le façonnier, cette thèse s'articulera en trois parties.

La première partie reprendra de manière générale ce qu'est la qualité et comment la garantir.

La deuxième partie détaillera de manière plus précise l'analyse et la gestion des déviations qualité, illustrée par un cas pratique réalisé chez DELPHARM.

Enfin la troisième partie présentera la mise en place d'une boucle d'amélioration continue dans le but de prévenir la non qualité.

II. LA QUALITE SUR LE SITE DE PRODUCTION D'UN FACONNIER

A. LE FACONNIER

Définition selon l'AFNOR :

« La sous-traitance est définie comme l'opération par laquelle un entrepreneur confie par un sous-traité, et sous sa responsabilité, à une autre personne appelé sous-traitant, tout ou une partie de l'exécution du contrat d'entreprise ou du marché public conclu avec le maître de l'ouvrage »

Le façonnier est, du point de vue juridique, celui qui intervient pour la fabrication de la spécialité pharmaceutique, au profit de l'exploitant du médicament, qui à son tour, se chargera de commercialiser ladite fabrication.

Le façonnier est capable de fournir un service complet dans un large spectre de technologies pharmaceutiques afin de répondre aux besoins de ses multiples clients. Il garde un esprit de service client, transparence et adaptation permanente aux délais et aux quantités tout en maintenant un niveau de rentabilité suffisant pour assurer le développement économique de la société.

1. FONCTIONNEMENT

La sous-traitance peut intervenir à des stades différents de la production de médicaments, et aboutir, de ce fait, à des situations complexes et variées en fonction des tâches et des responsabilités qui pourront être confiées au façonnier.

Une entreprise de façonnage est une entreprise de fabrication industrielle du médicament, elle doit donc assurer :

- L'achat des matières premières et des Articles De Conditionnement
- Les opérations de production (Fabrication et Conditionnement)
- Le contrôle Qualité
- Le stockage
- La libération des lots

La responsabilité de la libération est définie via le contrat Qualité établi entre le façonnier et le donneur d'ordre. Ce contrat doit être en conformité avec le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

- Gestion des déviations.
- Réclamations en partenariat étroit avec nos clients ;
- Gestion de la vie du produit (revues Qualité produit, propositions d'amélioration et stabilités) ;
- Inspections réglementaires, audits clients et auto-inspections ;

- Amélioration continue par le management des actions correctives et préventives.

Même si le façonnier n'est pas exploitant, il conserve une responsabilité lors de la mise sur le marché du médicament fabriqué.

C'est pourquoi l'entreprise doit veiller aux respects des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et des exigences réglementaires des Pays pour lesquels sont destinés la vente ces médicaments.

Le sous-traitant réalise ses profits grâce à plusieurs axes :

-Premièrement, il va intervenir sur le processus de transformation en favorisant de manière proactive les axes d'amélioration continue et d'optimisation des process. Le but étant d'appréhender au mieux les exigences des partenaires afin d'apporter la réponse la plus adaptée.

-Deuxièmement Il doit optimiser au mieux ses capacités humaines et techniques afin d'offrir la flexibilité et la réactivité pour fournir les meilleurs services.

-Dernièrement Il cherchera donc à charger leurs usines et maintenir des coûts de fabrication compétitifs, en spécialisant les sites de production pour créer un effet de volume par exemple.

Le modèle d'activité des façonniers s'appuie sur trois piliers : la capacité à capturer de nouveaux produits, la couverture géographique et la constitution de niches rentables

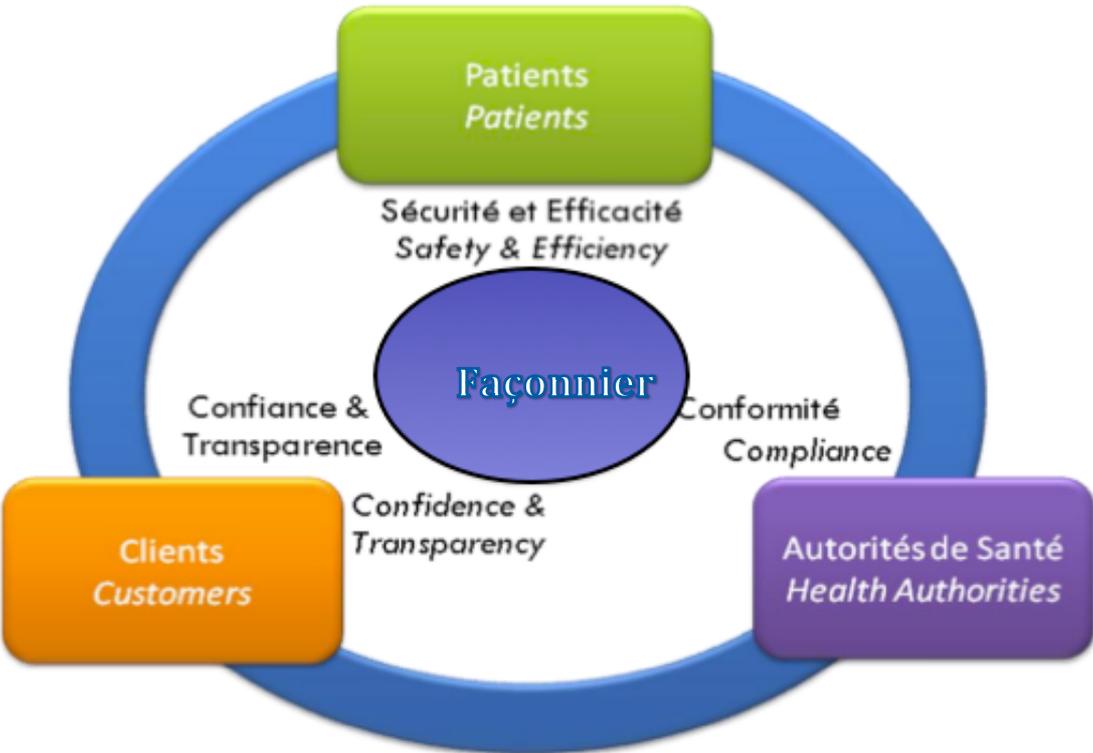
Le façonnier à la différence de l'industrie pharma possède 3 clients.

Le premier est le donneur d'ordre qui va s'assurer que le médicament est produit selon les exigences réglementaires et qu'il est d'une bonne qualité car il reste producteur de la spécialité produite. Le 2^e est le patient à qui s'adresse la spécialité, pour lequel il faut garantir la qualité la sécurité et l'efficacité du médicament prescrit.

Le 3^e est l'autorité de santé qui vérifie que les règles de production et de contrôle.

Le taux de satisfaction client est un élément indispensable pour la réputation du façonnier et l'aide à se démarquer des sous-traitants concurrents.

Figure 1: Engagement du façonnier avec le client/ Patient/ Autorité de santé



2. RECLAMATIONS & AUDITS

a. *Réclamation*

Une réclamation traduit la manifestation par le client d'une insatisfaction concernant un produit ou un service offert par une entreprise ou une organisation publique. On entend par insatisfaction, la notion du mécontentement engendré par le défaut, la défaillance ou l'insuffisance d'un produit ou bien le dysfonctionnement d'un service.

La réclamation est donc un indicateur essentiel pour l'entreprise qui veut améliorer la fourniture de produits et services de qualité à sa clientèle.

Bien gérée, la réclamation peut devenir un outil efficace de connaissance non seulement des dysfonctionnements de l'entreprise, mais également un outil au service de la veille commerciale et concurrentielle. Il devient ainsi un élément du système d'information marketing et qualité apportant des suggestions pour l'amélioration et la création de nouveaux produits

Traitement des réclamations :

Chaque réclamation pour défaut de qualité est transmise au service Assurance Qualité. A la réception de celle-ci, le responsable AQ déclenche une nouvelle revue de la documentation de lot et fait procéder à des investigations complémentaires en liaison avec les services concernés.

Les réclamations sont classées selon leur gravité en type I à IV. Le délai de traitement de la réclamation est fonction de la classe de risque attribuée à celle-ci.

« Pour les réclamations ayant un risque possible pour la vie ou la santé du patient un rapport préliminaire doit être disponible sous 2 jours ouvrés. La réclamation doit être close au plus tard sous 30 jours calendaires.

Pour les autres réclamations ne mettant pas en jeu la santé du patient, la réclamation doit être close sous 30 jours calendaires. Si ce délai ne peut être respecté un rapport intermédiaire doit être adressé au site émetteur. »

b. *Les Audits*

La préparation des audits fournisseurs, des audits clients et des inspections réglementaires :

Les normes ISO définissent un audit comme un «examen indépendant en vue de déterminer si les activités et résultats satisfont aux dispositions préétablies et si ces dispositions sont mises en œuvre de façon efficace pour atteindre les objectifs.

L'audit est donc un outil qualité qui participe à la garantie de la qualité pharmaceutique du médicament.

Les objectifs sont donc :

- De s'assurer du respect des bonnes pratiques
- De vérifier le bon fonctionnement et l'efficacité du système d'assurance qualité
- De proposer des mesures correctives si nécessaire.

Il se compose notamment de :

- La réunion d'ouverture avec présentation de l'entreprise
- La visite des installations
- La revue du système qualité et des procédures
- L'étude des documents opérationnels et des enregistrements

Outre les inspections réglementaires effectuées par les autorités sanitaires (ANSM en France) chez tous les fabricants de médicaments, de nombreux audits clients sont également effectués du fait du statut de façonnier.

Les audits externes sont réalisés dans un cadre qui peut être contractuel, ou qui peut le devenir, entre le client (ou le futur client), et l'organisme qui va concourir à la satisfaction du client. Ainsi, c'est le client qui est initiateur de l'audit, c'est lui qui va impulser le processus et encourager l'organisme à accepter l'audit, donc le jeu de questions-réponses. Le rapport d'audit sera porté à la connaissance du client, donc en externe de l'organisme.

Les audits internes sont faits à partir d'une volonté interne d'auditer sa propre organisation. C'est donc l'organisme, indépendamment d'un client, qui décide de faire effectuer un audit dit "interne", même s'il est mené avec des auditeurs externes à l'organisme. Le rapport d'audit est diffusé en interne ; il traduit la volonté de s'améliorer soi-même. Cette pratique est fortement recommandée, voire imposée par les nouvelles normes ISO.

Un audit est de ce fait l'examen indépendant d'un organisme, d'un fournisseur, en vue d'améliorer la confiance de son client et des autres parties intéressées

Les rapports d'audits font partie des informations à délivrer au donneur d'ordre et traité par l'assurance qualité.

Lorsque l'ensemble des investigations a été réalisé, le membre de l'Assurance Qualité rédige un « statement » (rapport d'investigation) avec le Responsable du Département concerné et le transmet au Responsable Assurance Qualité pour acceptation. Ce « statement » est adressé au client.

Chaque réclamation a un impact sur l'image de la société, son chiffre d'affaire et représente un risque pour la santé du patient. Les audits représentent une démarche proactive pour anticiper les futures réclamations et sont donc nécessaires pour maintenir l'image de la société.

B. LA QUALITE SUR UN SITE DE PRODUCTION

Selon la norme AFNOR ISO 8402, la qualité est « l'ensemble des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites », suivant les attentes clients.

1. LA QUALITE

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

Elle est présente à toutes les étapes de la vie des médicaments et implique la participation de chacun à tous les niveaux de l'entreprise.

De nombreux référentiels existent et régissent cette qualité requise comme par exemple les BPF, ISO, PIC, WHO permettant d'avoir des repères sur la marche à suivre pour garantir la sécurité des médicaments. Cependant ces référentiels évoluent et nécessitent que l'industrie forme de manière continue ces employés afin d'éviter des coûts générés par le non suivi de certaines normes ou certaines mises à jour.

De nos jours « faire bien du premier coup » représente un impératif pour garantir les compétitivités. L'industrie pharmaceutique dédie un service garantissant cette qualité, on parle du département qualité dans lequel on retrouve :

Contrôle Qualité : en charge des analyses de contrôle sur les matières premières, les articles de conditionnements et les produits finis

Validation : chargée d'établir la preuve en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système, permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

Qualification des équipements ou des systèmes : Démontrer que ces derniers fonctionnent correctement et donne réellement le résultat attendu.

Assurance Qualité : ayant pour mission de garantir que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut individuellement ou collectivement influencer la qualité d'un produit

Gestion Documentaire : chargée de fournir une documentation complète, disponible et régulièrement mise à jour afin d'assurer une traçabilité correcte.

Ces départements participent à la libération pour le marché des produits finis.

Puis la personne qualifiée prend la responsabilité de libérer le produit en se basant sur :

- La revue des dossiers de lots
- Les résultats analytiques ;
- L'évaluation des déviations.

2. LE SITE DE PRODUCTION

Le site de production d'un laboratoire ou façonnier pharmaceutique est le lieu où sont produites les différentes spécialités de ce laboratoire. Il est composé de différentes lignes de production encadrées par plusieurs services.

Ces lignes de production sont celles qui vont permettre au labo de transformer ses matières premières en produits finis via différents traitements et activités. Elles sont contrôlées par des services transversaux tel que l'assurance qualité qui veille au maintien de la qualité à travers toutes les activités de production.

Ces lignes de production où plusieurs opérateurs travaillent souvent en tournus de 8h, sont soumises à des règles qualité qui visent à assurer la qualité, la robustesse et la répétabilité des opérations.

Et tout écart en rapport aux procédures qualité mises en place par la société est remonté afin de garder un contrôle sur les événements survenant pendant la fabrication du produit afin de pouvoir réagir au plus vite.

Pour allier fabrication du produit et qualité du produit la majorité des sites de production fonctionne en utilisant des outils qualitatifs comme les 5M permettant une vision au sens large

Exemple : Une activité de production : pesée des matières premières

La qualité intervient à chaque étape de la production du médicament, que ce soit au niveau matériel, environnement, ou main d'œuvre.

Figure 2: Opérateur en zone de production

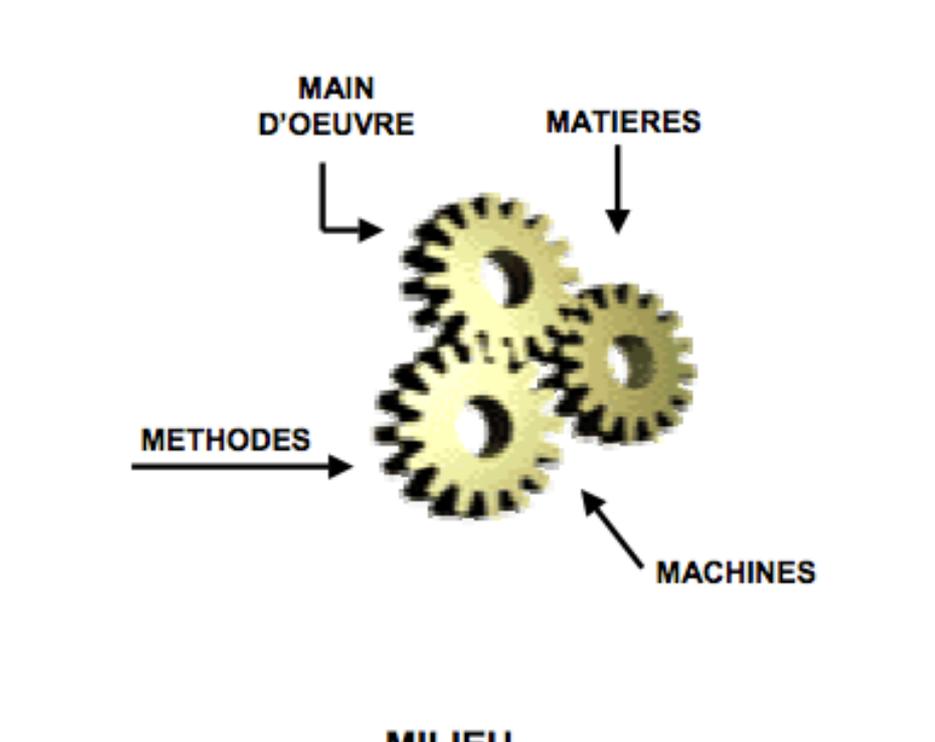


- 1 : Main d'œuvre : formation, qualification, déviation
- 2 : Matériel : équipement, habillage
- 3 : Méthode : pesée, compliance
- 4 : Matière : API, excipient,
- 5 : Milieu : particule, bactérie, virus

- **Main d'œuvre (1)** : Qualifiée et formée au minimum aux bonnes pratiques de fabrication et documentaire. L'objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et du pharmacien responsable. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise.
Le fabricant doit disposer, sur chaque site de fabrication, 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 mises par écrit. Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes de bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment de donner les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée
- **Machine (2)**: Elles doivent être situées, conçues, construites, adaptées et entretenues de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer, Leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien facile en vue d'éviter les contaminations et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produit
- **Matières (4)**: Elles sont prêtes à être transformées et les articles sont contrôlés avant et après leurs transformations pour réduire le risque de dérive sur la qualité du produit.
Les spécifications, dûment approuvées et datées, doivent être établies pour toutes les matières premières et les articles de conditionnement. Les dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects,
Le contrôle de la qualité s'exerce sur l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle des matières premières et des articles.
- **Milieu (5)** : C'est à dire l'environnement des zones de production est contrôlé et c'est un point primordial pour la production de médicaments tels que les vaccins et autres produits stériles.
Les locaux doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien facile en vue d'éviter les contaminations et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits

- **Méthode (3) :** De bons documents sont un élément essentiel du système d'assurance de la qualité. Des écrits clairs évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique d'un lot. Les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement, les procédures et les relevés, comptes rendus et enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication ne doivent pas contenir d'erreurs et doivent être disponibles par écrit et tenus à jour. La lisibilité des documents est d'importance capitale.

Figure 3: 5M



C. L'ASSURANCE QUALITE

L'assurance qualité représente l'« Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. » (ISO 8402)

C'est une notion qui couvre tous les éléments (individuels ou collectifs) qui influent sur la qualité d'un produit.

Elle regroupe ainsi toutes les mesures prises pour garantir qu'un médicament est sûr, efficace et de qualité depuis l'étape de sa mise au point jusqu'à son utilisation par le patient.

Globalement, celle-ci intègre une démarche qui vise à donner la confiance appropriée au client que le produit ou le service fourni satisfera ses besoins.

On retrouve le guide ICH Q10 (Systèmes Qualités Pharmaceutiques) qui est la clef de voûte de la trilogie ICH Q8 (Pharmaceutical Development), ICH Q9 (Quality Risk Management) et ICH Q10 puisqu'elle fait évoluer les exigences BPF européennes d'une « gestion de la qualité » vers un « système de management de la qualité » (Système Qualité Pharmaceutique dans ICH Q10), d'une vision produit vers une vision produit et processus, de la détection et prévention vers le pilotage.

La mise en place d'ICH Q 10 permet d'atteindre 3 objectifs principaux qui sont d'avoir un produit de qualité ; établir et maintenir le contrôle et enfin faciliter l'amélioration continue

Les Activités principales de l'assurance qualité selon ses référentiels sont :

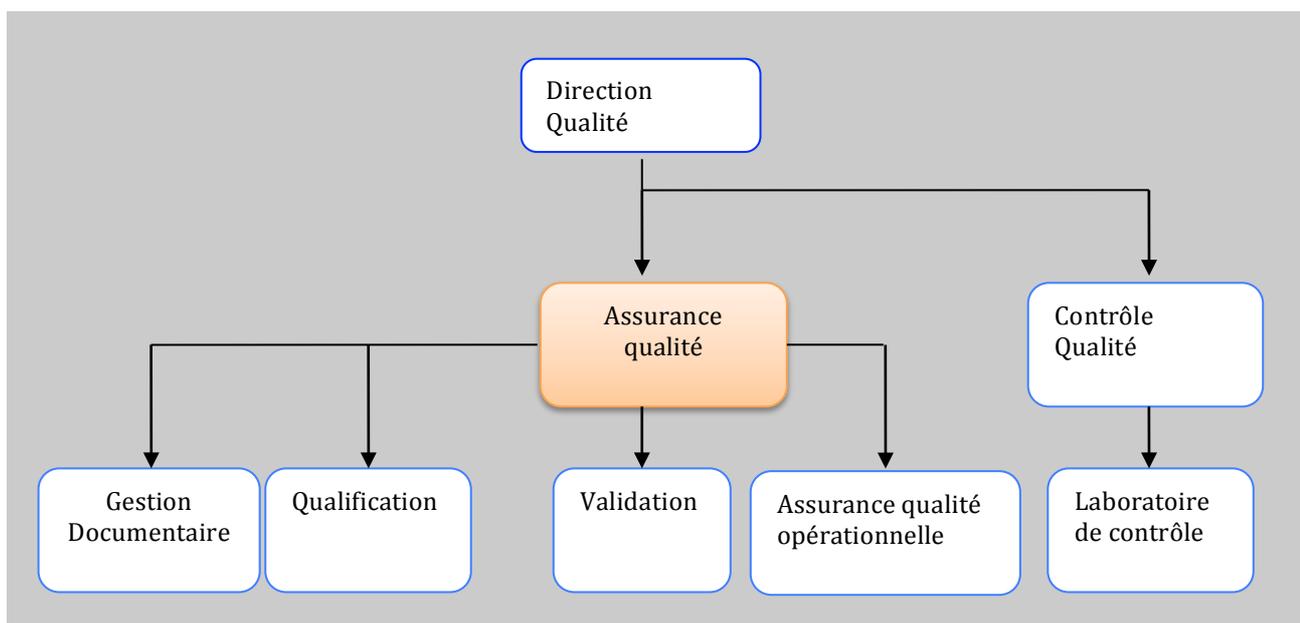
- La coordination de l'élaboration des outils d'assurance qualité
- La rédaction des procédures qualité
- Le contrôle de l'application des procédures et de la réglementation en matière de qualité
- La mise en œuvre des audits qualité des études et des systèmes de production
- L'organisation et planification des audits qualité en fonction des différents services concernés
- L'approbation et suivi de la mise en œuvre d'actions qualité, préventives ou correctives
- Le contrôle et exploitation des audits qualité
- La mise en place et contrôle des indicateurs du tableau de bord qualité
- La proposition et gestion de projets ou d'améliorations de la qualité
- L'animation de méthodes et d'outils qualité (cercles de qualité)
- La sensibilisation et formation des services concernées à la qualité
- les réponses aux questions interne et externe concernant la qualité
- L'actualisation des systèmes et outils qualité en fonction de leurs évolutions

Exemple d'activité : L'auto-inspection ou Audit interne.

Pour le service d'Assurance Qualité, ce rôle est essentiel. Les membres du service AQ procèdent régulièrement à des auto-inspections flash (une fois par semaine). Cela consiste à choisir une ligne de production au hasard et à se rendre sur celle-ci de manière inopinée, le but étant de vérifier que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont respectées par les opérateurs.

Durant cette inspection, les points positifs et négatifs sont relevés et sont transmis aux responsables concernés. Ces derniers sont chargés de mettre d'éventuelles actions correctives en place en cas de non-respect des BPF.

Figure 4: Organigramme d'un département qualité



D. MANAGEMENT DE LA QUALITE ET REVUE DE DIRECTION

On entend par management de qualité, la gestion et l'organisation des services qualités autour d'axes définis par les normes ISO et permettant d'obtenir des certifications.

1. Le management de la Qualité

La certification ISO est un gage de confiance dans les relations client sous traitant et demontre l'engagement des entreprises à satisfaire leurs clients et à fournir des produits et services conformes à leur exigences.

Le management de la qualité s'articule autour de différents axes principaux définis dans la norme ISO 9001 .

Le premier axe est l'orientation client c'est-à-dire satisfaire aux exigences des clients et s'efforcer d'aller au-delà de leurs attentes qui influencent autant la satisfaction client que l'image de la société.

Le deuxième axe concerne le Leadership qui explique qu'à tous les niveaux, les dirigeants établissent la finalité et les orientations et créent des conditions dans lesquelles le personnel est impliqué pour atteindre les objectifs qualité de l'organisme.

Le troisième se concentre sur l'implication du personnel en exposant qu'un personnel compétent, habilité et impliqué à tous les niveaux de l'organisme est essentiel pour améliorer sa capacité à créer et fournir de la valeur.

Ensuite l'ISO 9001 définit une approche processus dans le sens où, lorsque les activités sont comprises et gérées comme des processus corrélés fonctionnant comme un système cohérent, des résultats cohérents et prévisibles sont obtenus de manière plus efficace.

Le cinquième point concerne l'amélioration continue, puisque elle est essentielle pour qu'un organisme conserve ses niveaux de performance ainsi qu'une bonne réactivité face à toute variation de contexte interne et externe tout en créant des opportunités.

Enfin, La prise de décision fondée sur des preuves peut être un processus complexe et elle comporte toujours une certaine incertitude. Elle implique souvent de multiples types et sources de données d'entrée, ainsi que leur interprétation qui peut être subjective. Il est important de comprendre les relations de cause à effet et les conséquences involontaires possibles. L'analyse des faits, des preuves et des données conduit à une plus grande objectivité et à une plus grande confiance dans la prise de décision.

Le dernier point est celui du management des relations avec les parties intéressées tel que les fournisseurs par exemple. En effet Les parties intéressées ont une influence sur les performances d'un organisme. Des performances durables sont plus susceptibles d'être obtenues lorsque l'organisme gère ses relations avec toutes les parties intéressées de manière à optimiser leur impact sur ses performances. La

gestion des relations avec ses réseaux de prestataires et de partenaires a une importance particulière

Une attention particulière est apportée aux points suivants :

- Système documentaire
- Qualification et formation du personnel
- Conception, maintenance et utilisation des locaux et des équipements
- Qualification, validation et maîtrise des changements
- Gestion des fournisseurs (qualification, audits et cahiers des charges)
- Gestion des déviations
- Réclamations en partenariat étroit avec nos clients
- Gestion de la vie du produit (incluant les revues Qualité produit, les propositions d'amélioration et les stabilités)
- Inspections réglementaires, audits clients et auto-inspections
- Amélioration continue par le management des actions correctives et préventives.

2. La revue de direction

« La Direction doit, à intervalles planifiés, revoir le système de management de la qualité de l'organisme pour assurer qu'il demeure pertinent, adéquat et efficace. Cette revue doit comprendre l'évaluation des opportunités d'amélioration et du besoin de modifier le système de management de la qualité, y compris la politique qualité et les objectifs qualité. »

(ISO 9001 : 2008 – chapitre 5.6)

En effet, la Direction doit réaliser des revues **régulières** du SMQ pour s'assurer qu'il demeure pertinent, adéquat et efficace. Ces revues s'effectuent généralement avec l'encadrement de l'entreprise, à l'occasion de réunions spécifiques qui permettent de faire un point global sur une période donnée (une à deux fois par an). L'objectif principal étant de **vérifier** si les actions, les dispositions mises en œuvre sur la période de référence répondent à la politique de l'organisme.

Selon les exigences de l'ISO 9001, la revue de direction doit concerner au minimum :

- Les résultats d'audits
- Les retours d'informations des clients (niveau de satisfaction, besoins, attentes, réclamations, ...)
- Le fonctionnement des processus et la conformité du produit (résultats des activités de surveillance et de mesure, tableau de bord, évolution des non conformités, ...)
- L'état des actions correctives et préventives (bilan des actions menées : types d'actions, types de problèmes traités, origine des actions, ...)

- Les actions issues des précédentes RDD (état d'avancement des actions décidées lors des RDD antérieures dans la même logique que pour le suivi des réunions « classiques » : qui ? quoi ? quand ? etc.)
- Les changements pouvant affecter le SMQ (bilan et analyse des modifications apportées à l'organisation, nouveaux marchés, évolutions réglementaires et normatives, nouvelles technologies et procédés, nouveaux matériels, stratégie commerciale, évolution des moyens humains, ...) La liste n'est pas exhaustive et peut être complétée.
- Les recommandations d'amélioration (émanant des collaborateurs, des auditeurs internes ou externes, ou de toute autre partie intéressée, ...)
- L'évaluation des opportunités d'amélioration (résultant de l'analyse des données)
- La pertinence et l'efficacité du SMQ

La Direction et les participants de la revue doivent donc évaluer les nouveaux besoins et statuer sur la nécessité de modifier le SMQ, de faire évoluer la politique et les objectifs qualité.

Lors que les droits de propriété d'un produit sont modifiés (par exemple, par le biais d'acquisitions),

La direction doit considérer la complexité de ce changement et s'assurer que :

- Les responsabilités sont définies pour toutes les entreprises impliquées ;
- L'information nécessaire a bien été transférée.

Revue de la direction sur la performance du procédé et la qualité du produit

La revue de direction doit offrir l'assurance que la performance du procédé et la qualité du produit sont présents et maîtrisés tout au long du cycle de vie. Elle peut être envisagée sous la forme d'une série de revues faites à différents niveaux de management dès lors qu'elle intègre des processus de communication et de remontée des informations, relatives à des problématiques qualité, à la direction.

Figure 5: Exemple d'application de la revue par la direction des performances du procédé et de la qualité du produit tout au long du cycle de vie du produit

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Les aspects des revues de direction peuvent être envisagés de manière à assurer l'adéquation des produits et de la conception des processus.	Les aspects des revues de direction doivent être envisagés de manière à s'assurer que le produit et le procédé développés peuvent être mis en œuvre à l'échelle industrielle.	Les revues de direction doivent être un système structuré, tel que décrit précédemment, et doivent supporter l'amélioration continue.	Les revues de direction doivent inclure des paramètres tels que la stabilité du produit et les réclamations sur la qualité du produit.

Concernant la gestion des activités sous-traitées :

Le système qualité pharmaceutique (parmi lequel les responsabilités de la direction décrites au sein de cette section) s'applique au contrôle et à la revue de toutes les activités sous-traitées, ainsi qu'à la qualité des composants achetés. L'entreprise pharmaceutique doit s'assurer, du fait de sa responsabilité finale, de la mise en place des processus nécessaires au contrôle des activités sous traitées et de la qualité des composants achetés.

Ces processus doivent intégrer la question du risque qualité :

- Evaluer, avant tout externalisation d'une opération ou sélection d'un fournisseur, l'aptitude et les compétences de l'éventuel contractant à exercer l'activité ou à fournir les composants, au travers d'une chaîne de décision bien définie (par exemple, par des audits, une qualification, une évaluation du composant) ;
- Définir les responsabilités et les processus de communication pour les activités mises en jeu entre les parties impliquées. En ce qui concerne la sous-traitance, cela doit faire l'objet d'un accord écrit entre le donneur d'ordre et le sous-traitant ;
- Surveiller et examiner la performance du contractant et la qualité des composants achetés au fournisseur. Identifier et mettre en œuvre toute amélioration qui serait nécessaire ;
- S'assurer de l'origine de tous les composants et matières premières réceptionnés afin de s'assurer qu'ils proviennent d'une chaîne d'approvisionnement agréée.

Le sous-traitant peut utiliser différents moyens et outils à disposition pour s'aligner aux exigences réglementaires et garantir la qualité de ses produits.

Ainsi nous détaillerons les manières d'analyser et d'anticiper de potentiel risques qualité tout en mettant en place un système d'amélioration continue permettant de diminuer les coûts de la non qualité.

L'objectif est de proposer un service de qualité moins cher et donc plus attractif en gardant un haut niveau de satisfaction client.

III. ANALYSE DE RISQUES ET GESTION DES DEVIATIONS QUALITE

Lors de la mise en place d'une ligne de production ou d'un process il convient de dérouler des analyses de risques afin d'anticiper tout problème ayant un impact sur la qualité du produit fini.

Or, il est très difficile d'anticiper tout ce qu'il peut se passer lors de la production d'un produit pharmaceutique, et de respecter en même temps les exigences réglementaires de production de la spécialité pharmaceutique.

Il faut donc mettre en place des systèmes permettant de contrôler les activités pouvant présenter un impact potentiel sur la qualité produit fini.

Les entreprises pharmaceutiques doivent planifier et exécuter un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit, et ce, afin de s'assurer du maintien d'une phase de maîtrise. Un système efficace de surveillance fournit l'assurance de l'aptitude à fabriquer un produit de qualité attendu et permet d'identifier les secteurs pouvant faire l'objet d'amélioration continue.

A. ANALYSE DE RISQUE

1. Analyse de risques

« Le risque est inversement proportionnel à la connaissance »

Le Risque : Danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé (Larousse).

Lors du commissioning d'une ligne de production l'assurance qualité va dérouler une analyse de risques afin d'anticiper les dysfonctionnements pouvant avoir un impact sur la qualité du produit fini, le but étant d'assurer la sécurité des installations, des produits ainsi que celle des personnes.

Toute activité organisationnelle, humaine et, de manière générale tout changement implique des risques qu'il convient de gérer et de maîtriser pour assurer la pérennité d'une organisation. Mettre en place un processus de management du risque est essentiel pour faciliter la prise de décision (principe ICH Q9). Ce processus doit être appuyé par des outils d'aide à l'analyse des risques qui définiront les actions à entreprendre pour permettre l'atteinte des objectifs de l'organisme.

L'analyse de risque est donc une Méthode documentée décrivant le processus utilisé pour maîtriser le risque qualité, à venir ou rétrospectivement.

L'analyse de risque fait partie intégrante du système qualité du site et fait donc l'objet d'une revue périodique qui doit inclure la reconsidération des décisions prises dans le cadre d'une analyse de risque.

2. Les outils de l'analyse de risques

La maîtrise d'un processus consiste à surveiller les différentes composantes contribuant à un service à forte valeur ajoutée et ceci pour la satisfaction de vos clients.

Pour ce faire, il existe de nombreuses méthodes d'analyse de risque.

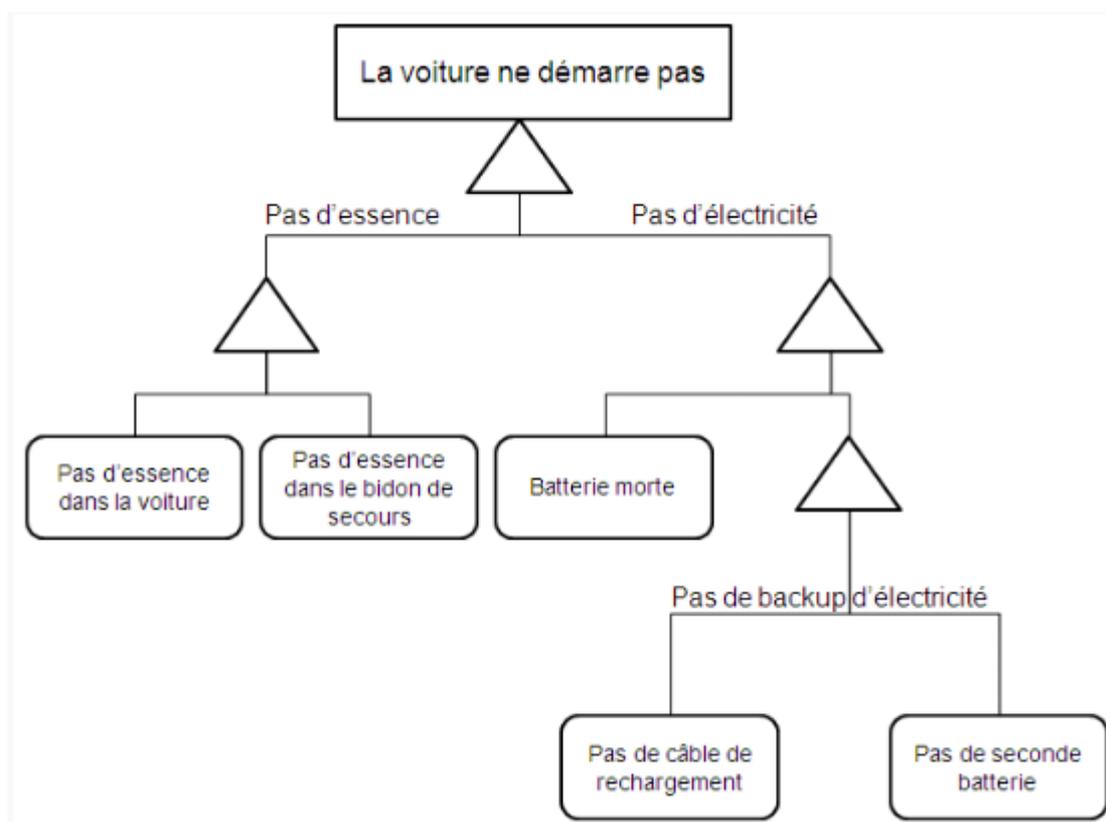
a. *FTA : Fault Tree Analysis*

Cette méthode d'analyse est principalement utilisée dans le domaine de l'ingénierie de la sécurité et l'ingénierie de la fiabilité pour déterminer la probabilité d'un accident ou d'un niveau de sécurité système particulier (fonctionnel) : l'échec.

Elle permet aussi de décrire de manière déductive les combinaisons possibles de choix et qui donnent lieu à une défaillance.

L'arbre des défaillances permet de creuser jusqu'à la cause racine d'une défaillance en se demandant comment la défaillance est survenue.

Figure 6: détail du processus FTA simplifié



Une fois la cause racine identifiée, l'assurance qualité proposera des actions de remédiation pour éradiquer ou réduire la défaillance.

b. **HACCP: Hazard Analysis and Critical Control Point**

Considéré comme un incontournable, l'HACCP est à la base de toutes les normes de sécurité des produits alimentaires. Validé par des instances scientifiques, législatives et industrielles, il a été établi à l'origine pour garantir la sécurité des aliments des astronautes américains.

Figure 7: Principe HACCP



Il permet en effet d'identifier, d'évaluer et de maîtriser les dangers qui menacent la salubrité des aliments, depuis la réception des intrants jusqu'à la distribution des produits. L'HACCP vise à atténuer voire éliminer les dangers avant qu'ils ne se réalisent, plutôt que de nettoyer les dégâts à la suite d'un incident. Cette méthode répond aux trois questions suivantes :

- Quels dangers peuvent affecter la salubrité du produit et la sécurité du consommateur?
- À quels moments ces dangers surviennent-ils?
- Comment atténuer voire éliminer ces dangers?

L'HACCP s'intéresse aux 3 classes de dangers pour l'hygiène des aliments:

- les dangers biologiques (virus, bactéries...)
- les dangers chimiques (pesticides, additifs...)

- les dangers physiques (bois, verre...).

Identifier les dangers de contamination, déterminer à quels moments ils surviennent et mettre en place les mesures pour éliminer ces dangers de manière efficace. Devenu incontournable dans le contrôle des dangers affectant la salubrité des aliments, l'HACCP est un outil de gestion des dangers qui contribue à améliorer la compétitivité et la performance de l'entreprise. Axé sur l'adoption de bonnes pratiques, il concerne les producteurs, transformateurs, distributeurs et fournisseurs en agroalimentaire.

Cependant cet outil est à présent et très largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique avec pour objectif l'identification et la maîtrise des risques de contamination physique, chimique et microbiologique des produits de santé.

L'utilisation de cet outil est intéressante pour une évaluation des risques de contamination sur un procédé et pour mettre en évidence les points de contrôle non critiques.

c. AMDEC : Analyse des modes de défaillances, de leurs effets et leur criticité.

AMDEC : Analyse des modes de défaillance et de criticité.

Cette méthode sert à évaluer de façon méthodique et factuelle les défauts qui pourraient apparaître dans l'utilisation d'un moyen, un produit, ou l'application d'un processus.

En effet il s'agit d'un outil couramment utilisé en parallèle de l'analyse de risques car il permet de fiabiliser un produit ou processus.

La méthode AMDEC a pour objectif :

- d'identifier les causes et les effets de l'échec potentiel d'un procédé ou d'un moyen de production.
- d'identifier les actions pouvant éliminer (ou du moins réduire) l'échec potentiel.

Concrètement l'AMDEC nous apporte un moyen d'attribuer une cotation de la criticité des défaillances au moyen de trois paramètres qui sont la gravité, la détectabilité et l'occurrence.

Par gravité on entend l'importance de l'effet sur la qualité du produit, la productivité, ou la sécurité.

La fréquence concerne la période à laquelle la défaillance est susceptible de se reproduire.

La détectabilité représente l'efficacité du système à détecter la défaillance.

On définit la criticité par le résultat de gravité, fréquence et détectabilité.

Le service qualité définit ensuite le seuil de criticité tolérable c'est-à-dire qu'au-dessus de ce seuil une action corrective sera envisagée.

La finalité de cette méthode est de mettre en place des plans d’actions préventifs visant à éliminer ou réduire les risques liés à la sécurité de l’utilisateur, à la non qualité, à la perte de productivité, à l’insatisfaction des clients.

Chaque organisme définit lui-même son échelle de cotation et la valeur de criticité à partir de laquelle des actions sont menées.

Figure 8: Exemple de cotation AMDEC

Cotation	Gravité	Fréquence	Non détectabilité
1	Négligeable : Danger obligatoirement décelé avant consommation. Indisposition passagère, sans preuve de l’origine alimentaire.	Pratiquement impossible <1 fois / 10 ans	A l’œil nu
2	Marginal : Cas isolés et aucunes séquelles durables, ou concentrations marginales	Improbable <1 fois / 3 ans	Par un examen simple
3	Grave : Nombreuses personnes touchées, mais aucunes séquelles durables	Rare 1 fois / an	Par un examen détaillé
4	Critique : Nombreuses personnes touchées, et séquelles durables ou à long terme	Fréquent 1 fois / mois	Par une analyse
5	Catastrophique : mort d’Homme ou séquelles durables	Très fréquent 1 fois / semaine	Indétectable

Dans cet exemple, un risque grave (coté 3), fréquent (coté 4) et indétectable (coté 5) cumulera le score de 3x4x5 soit 60.

Ce score est ensuite comparé à la valeur de criticité pour déterminer si une action doit être mise en place.

L’analyse risque est fréquemment utilisé dans l’industrie pharma et agroalimentaire pour les points concernant :

- Gestion de la documentation (revue de la réglementation applicable).
- Formation
- Audits/Inspections
- Product Quality Review
- Change Management :
- Développement :
- Gestion des équipements, locaux et utilités
- Gestion des articles
- Validation / qualification

B. GESTION DES DEVIATIONS

1. Déviations

Définition : Ecart par rapport à une instruction approuvée ou à un standard établi.

a. *Notification qualité*

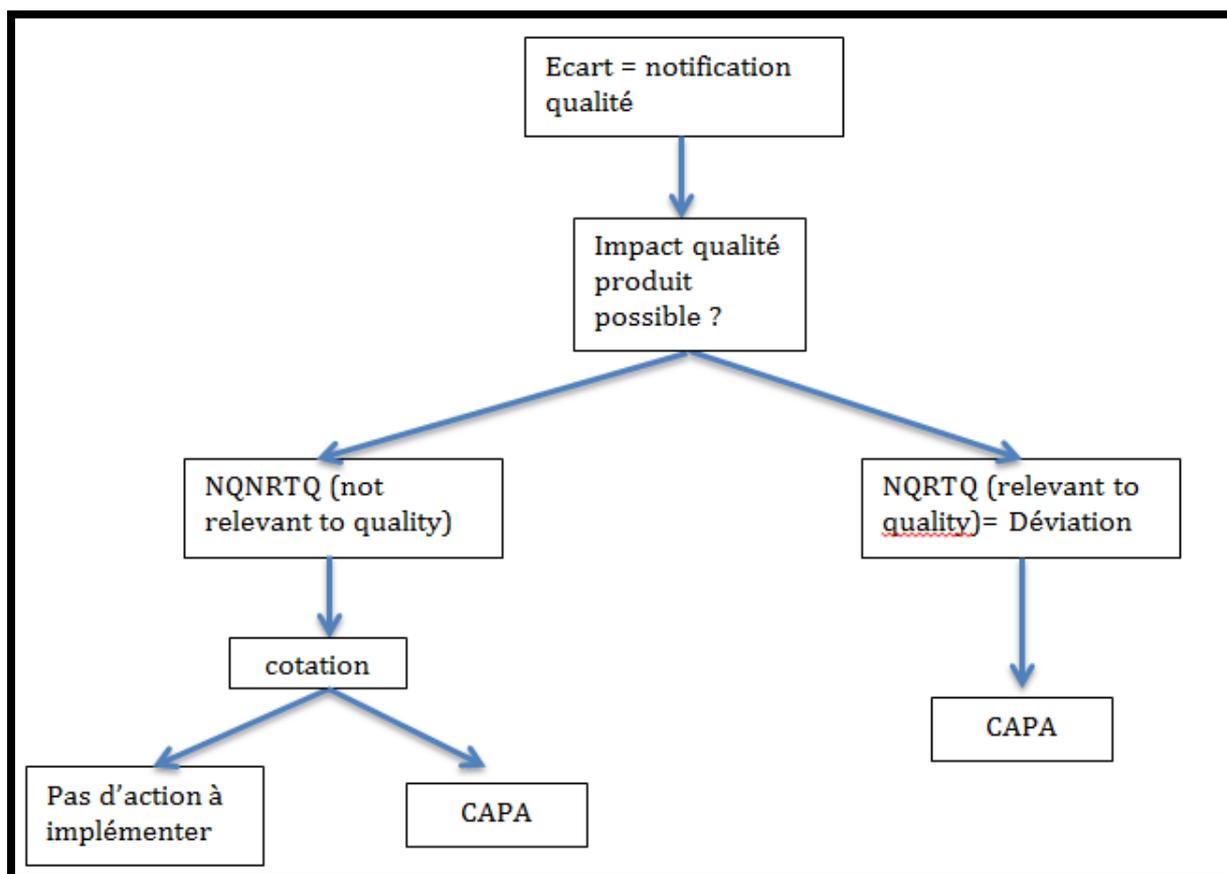
La notification qualité ou écart qualité correspond à une différence ou un écart entre un paramètre relevé et ses exigences définies. Cet écart présente un possible impact sur la qualité du (des) produit(s).

Comme par exemple :

- tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures,
- tout écart significatif par rapport au rendement attendu,
- tout écart dans le procédé et tous les défauts observés dans le produit,
- tout résultat hors normes, non-respect des BPF/cGMP, réclamation.

Un écart qualité permet de transmettre une information qualité concernant un produit ou son environnement de production au service qualité.

Figure 9: Différence entre les NQNRTQ et NQRTQ



Il y a 2 catégories de notifications qualité, celles qui pourraient avoir un impact sur la qualité du produit et celles qui ne représentent pas de risque pour la qualité, sécurité du produit.

- Quality relevant (QR) ou Impact qualité= déviation=NQRTQ

Une Notification Qualité a un impact qualité possible quand on ne peut exclure avec certitude qu'elle affecte la qualité d'un produit ou son environnement de production.

- Not Quality Relevant ou Sans Impact=NQNRTQ

Une Notification Qualité n'a pas d'impact qualité quand on peut exclure avec certitude qu'elle affecte la qualité d'un produit ou son environnement de production.

Un rapport est généré pour chaque déviation (notification qualité avec impact qualité) et envoyé à l'attention client avec les autres documents de libération.

La gestion des déviations est sous l'entière responsabilité de l'Assurance Qualité. Le service décide des droits d'accès au système de prise en charge des Notifications Qualité pour tous les utilisateurs et prend les décisions relatives aux demandes d'autorisation de modifications / ajouts / suppressions d'informations enregistrées dans l'application (références, déviations, enregistrements d'objets).

Tout écart est donc notifié via une notification qualité. Si la notification qualité remet en question la qualité du produit (RTQ) alors une investigation documentée est réalisée dans les 48h.

Est appelée déviation toute notification qualité ayant un impact probable sur la qualité du produit.

Tous les services au sein de l'entreprise excepté le développement sont des sources génératrices de NQs/déviations. Le service émetteur initie la NQ en décrivant le problème survenu puis effectue les investigations nécessaires à la recherche de la cause du problème. Ensuite il faut qu'il propose une classification : « d'impact qualité » ou « avec impact possible » ou « sans impact ». Dans le cas d'un impact qualité il doit suggérer des actions (correctives, immédiates, différées ou préventives) en fonction de la classification puis transmet l'information à l'assurance qualité.

Une fois la NQ reçue, l'assurance qualité participe aux investigations avec le service émetteur et confirme l'origine du problème. Il faut confirmer le statut et rédiger le rapport de déviation pour informer le client dans le cas d'une notification qualité avec « impact qualité ». Elle doit ensuite décider des actions à réaliser en accord avec l'auteur de la NQ et diffuser les actions destinées aux services concernés. L'assurance qualité doit aussi assurer le suivi des actions et déclencher des réunions de service sur les actions relatives aux NQs.

Toutes les notifications qualité sont ensuite conservées et archivées pendant 10 ans.

2. Analyse des déviations

Michel est un opérateur travaillant en zone de production dans un laboratoire pharmaceutique. Son rôle est de filtrer un semi fabricant permettant par la suite de produire un médicament administrable par voie sous cutanée. Or lors de son opération de filtration, il remarque que le liquide à filtrer s'écoule sur le sol. Il arrête donc son opération immédiatement.

L'opérateur est ici face à un écart non planifié ayant un impact potentiel sur la qualité du produit. Toute personne qui détecte un écart, doit émettre une NQ et alerter son hiérarchique.

Michel, est un opérateur bien formé et sensibilisé à la qualité sur un site de production, il va donc initier une notification qualité.

a. **Initiation de la déviation et amélioration**

i. **Initiation de la déviation**

En effet, la première étape d'une notification qualité est la description de l'événement. Elle se doit d'être la plus exacte et exhaustive possible afin de mettre en relief le réel évènement et de minimiser les détails inutiles.

Les NQ sont rédigées par la personne qui a remarqué l'anomalie, et portent un numéro unique assurant la traçabilité documentaire.

Selon la partie 2 des BPF : « tout écart aux procédures établies doit être documenté et expliqué. Les écarts critiques doivent faire l'objet d'une enquête qui doit être documentée de même que ses conclusions. »

Lorsque la description est complète, le service qualité doit, investiguer sur l'événement afin de valider, compléter la NQ et de confirmer l'origine du problème si elle est évidente.

Une action est mise en œuvre dans l'immédiat afin de diminuer au maximum les risques potentiels lié à l'écart survenu, il s'agit de l'action de remédiation immédiate.

Action immédiate: Action visant à éliminer sans délai la cause d'une non-conformité ou d'une autre situation anormale détectée.

Dans notre cas, L'action de remédiation de Michel est de couper l'arrivée de produit au filtre afin d'éviter d'aggraver la fuite.

ii. Amélioration

L'initiation de la déviation est optimisée grâce à la mise en place de Template pour aider les initiateurs de déviations à assurer l'exhaustivité des informations à savoir :

- Date de détection et d'occurrence
- Matériel ou Process impacté
- Actions Immédiates mise en œuvre
- Evaluation de l'impact GMP

Le QQOQCCP est un outil qualité actuel le très utilisé afin d'optimiser au mieux cette étape. Cette méthode utilise une série de questions permettant de décrire au mieux l'évènement non planifié et met en avant les informations utiles. De plus elle permet d'éviter de passer à côté de certains détails pouvant avoir un impact sur le produit fini.

Les autres options consistent à améliorer l'accompagnement pour remplir la déviation.

En effet, certaines personnes, nouvellement arrivées par exemple, ne connaissent pas la méthode à utiliser ni l'attitude à avoir en cas de déviation ce qui peut générer un manque de traçabilité et une mauvaise documentation de l'évènement ainsi qu'un manque de communication etc.

Pour pallier les problèmes liés à ces différentes possibilités il est possible d'améliorer les formations telles que la présentation des BPF, des BPD, et qualité afin de sensibiliser les différentes personnes sur l'importance de remonter de façon claires les problématiques rencontrées sur le terrain.

La possibilité de faire des suivis sous forme de parrainage par exemple pour accompagner l'opérateur débutant à l'initiation des déviations. Les sensibiliser à se questionner sur l'impact probable que cet écart peut avoir au niveau du produit et comment l'éviter.

Figure 10: Detail de la méthode QQQCCP

QQQCCP	Description	Questions à se poser	Cibles
Quoi ?	Description de la problématique, de la tâche, de l'activité	De quoi s'agit-il ? Que s'est-il passé ? Qu'observe-t-on ?	Objet, actions, procédés, phase, opération, machine...
Qui ?	Description des personnes concernées, des parties prenantes, des intervenants	Qui est concerné ? Qui a détecté le problème ?	Personnel, clients, fournisseur...
Où ?	Description des lieux	Où cela s'est-il produit ? Où cela se passe-t-il ? Sur quel poste? Quelle machine ?	Lieux, atelier, poste, machines...
Quand ?	Description du moment, de la durée, de la fréquence	Quel moment ? Combien de fois par cycle ? Depuis quand ?	Mois, jour, heure, durée, fréquence, planning, délais...
Comment ?	Description des méthodes, des modes opératoires, des manières	De quelle manière ? Dans quelles circonstances ?	Moyens, fournitures, procédures, mode opératoire...
Combien ?	Description des moyens, du matériel, des équipements	Quel coût ? Quels moyens ? Quelles ressources ?	Budget, pertes, nombre de ressources...
Pourquoi ?	Description des raisons, des causes, des objectifs	Dans quel but ? Quelle finalité ?	Action correctives, préventives, former, atteindre les objectifs...

b. Investigation root cause et outils qualité

i. Investigation root cause

En soi l'investigation consiste à reprendre les différents éléments de la description initiale du problème et à les approfondir dans le but de savoir ce qui s'est réellement passé.

Root cause (cause racine) :

Lorsque l'investigation confirme que tous les éléments sont pris en compte dans la notification qualité, il faut évaluer l'impact de cet événement sur la qualité du produit fini ou sur le process de production

En effet, le service émetteur de la NQ doit identifier la cause de l'écart, en évaluer les conséquences, proposer un statut (Impact possible / Pas d'impact), déclencher des

actions correctives (immédiates et/ou différées), et documenter correctement la NQ.

Ainsi, la production, en identifie la cause et la root cause en accord avec le service d'assurance qualité, en évalue les conséquences, déclenche des actions correctives immédiates et/ou différées et documente la NQ.

Dans notre exemple :

L'investigateur enquête sur la déviation afin de déterminer la cause de cet événement, pourquoi y a-t-il eu cette fuite de produit ?

Lors de l'enquête l'investigateur remarque que sur le tuyau, utilisé par Michel, permettant d'acheminer le produit jusqu'au filtre il y a un trou.

En continuant l'investigation, il remarque que l'origine de ce trou provient du fait que le carter du filtre utilisé est tombé sur le tuyau lors du transport du montage. Or le transport s'est fait via un chariot sur lequel on remarque qu'une roue est complètement fissurée et génère donc des secousses sur le matériel du chariot.

La cause n'est donc pas le montage mais un problème matériel sur le chariot.

Cette étape est la recherche de la « root cause »

La recherche de la cause racine ou encore appelée « root cause » permet d'identifier les causes à l'origine du problème en partant des faits collectés précédemment.

Il est primordial d'identifier la ou les bonnes root cause afin d'éviter de perdre du temps en implémentant des actions qui cibleront les mauvaises causes.

Garder une trace des notifications qualité permet de mettre en avant un événement non planifié et d'agir pour améliorer le process et anticiper de futurs écarts.

Aucune root cause ne peut être mise en évidence si la description et l'investigation de l'écart n'est pas correctement documentée. Il existe quelques méthodes permettant de s'assurer de l'exhaustivité des informations concernant l'écart et donner une meilleure vue d'ensemble.

Le Process Flow ou cartographie procédé

Le découpage du procédé en détails d'étapes permet l'identification claire de l'étape de production où s'est produit l'incident

Puis on se pose 2 questions : que s'est-il passé ? Et qu'aurait-il dû se passer ?

Le Gemba

Aussi utilisé comme forme d'« audit interne », l'investigateur doit aller physiquement

sur la zone de production afin de comprendre au mieux l'impact potentiel du problème et de collecter les données des différentes sources.

C'est un peu comme une investigation sur une scène de crime.

Et comme toute investigation le Gemba est très souvent couplé aux interviews.

Les Interviews

L'interview consiste comme son nom l'indique à interviewer les différents acteurs entrant en compte dans la dite déviation et de recueillir les informations susceptibles d'être des « indices » d'une potentielle root cause

Time Line

Les Gemba et interviews réalisés sont implémentés dans un time line permettant de retracer chronologiquement les différentes preuves accumulées

Brainstorming

L'utilisation du brainstorming permet d'avoir un maximum d'idée en un minimum de temps dans le but de n'écarter aucune hypothèse.

« Le meilleur moyen d'avoir de bonnes idées, c'est d'en avoir beaucoup » Linus Pauling

Grace à ses méthodes, la recherche de la root cause est maintenant possible et optimisée.

Lors d'une séance de brainstorming, les membres d'un groupe de travail émettent des idées, puis déduisent d'autres idées à partir de celle émises par chaque autre membre du groupe. Afin de trier et classer les différents scénarios en fonction de différents critères (efficacité/cout/robustesse/sécurité.)

ii. Outils qualité

Nous retrouvons essentiellement 3 outils qualité pour déterminer la ou les « root cause » les plus probables.

Les 5 Why ou 5 « pourquoi »

C'est un outil d'aide à la résolution de problème, permettant d'identifier les causes fondamentales du dysfonctionnement. Il s'agit de poser la question pertinente commençant par un pourquoi afin de trouver la source. En posant plusieurs fois la question « Pourquoi ? » au problème, on retire une à une les couches de symptômes qui mènent aux causes racines.

Ma voiture ne démarre pas :

Pourquoi ? - La batterie n'est pas chargée.

Pourquoi ? - L'alternateur ne fonctionne pas.

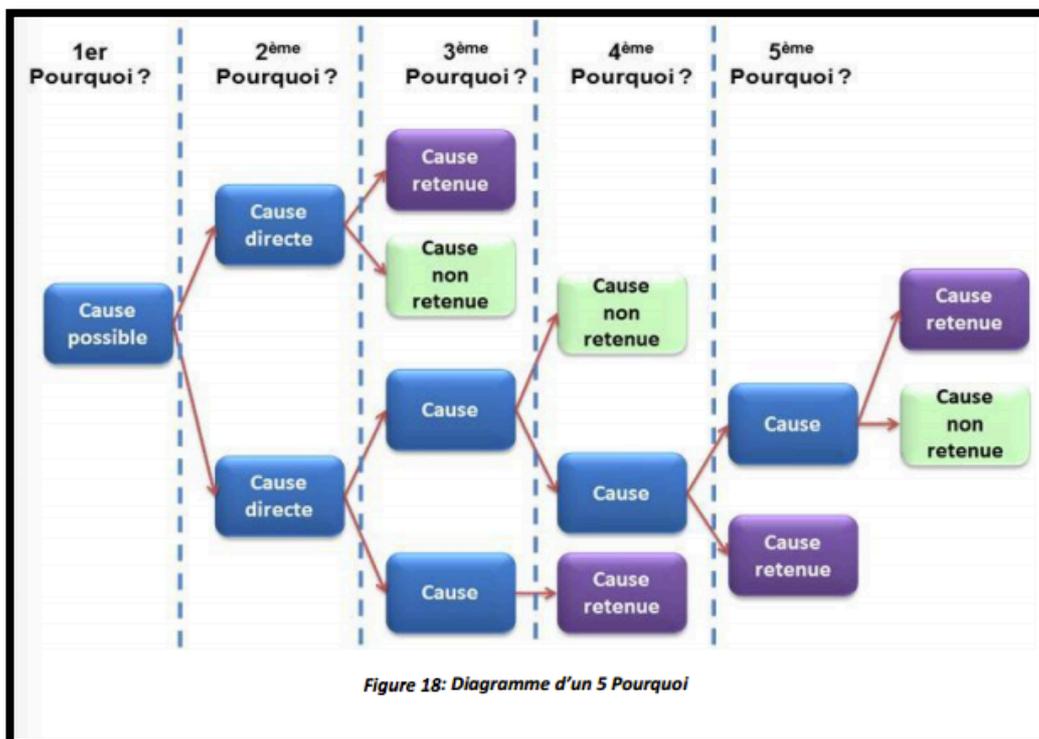
Pourquoi ? - La courroie de l'alternateur est cassée.

Pourquoi ? - J'ai dépassé la durée préconisée par le constructeur et la courroie était usée.

Pourquoi ? - Je n'ai pas respecté les préconisations du constructeur (la cause première).

Il faut absolument, pour cette méthode, impliquer les personnes directement concernées par la problématique et éviter de s'égarer dans la recherche de causes en faisant attention à ne pas confondre « fait » et « opinion ».

Figure 11: Méthode des 5 « pourquoi »



Les 5M et le diagramme de Ishakawa

Méthode permettant de présenter d'une façon claire toutes les causes qui produisent (ou peuvent produire) un effet donné en les classant en différentes familles.

Le nom « 5M » vient de l'initiale de chaque nom de famille utilisée : Main-d'œuvre, Matière, Méthode, Milieu, Matériel. Cette méthode permet d'aboutir à une vision commune et non hiérarchisée des causes génératrices de l'effet observé.

- Matière : Les différents consommables utilisés, matières premières, faire le point sur les manutentions et les conditionnements...
- Milieu : Le lieu de travail, son aspect, son organisation physique (5S), les paramètres du milieu (température...) si ceux-ci peuvent avoir une influence sur le produit/process...
- Méthodes : Les procédures de fabrication, de manutention, de

contrôle, le flux d'informations...

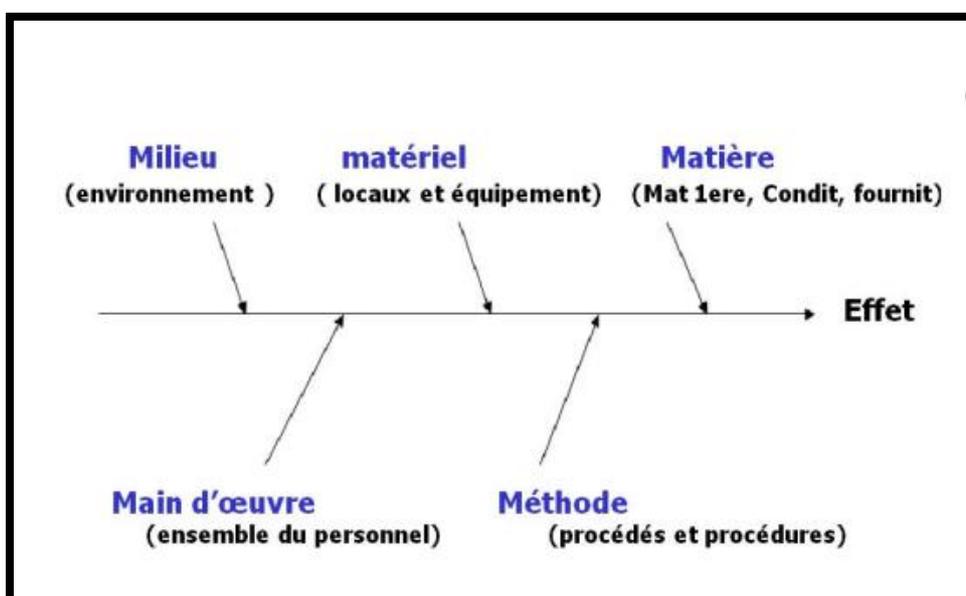
- Matériel : Les équipements, machines, outillages, pièces de rechange
- Main d'œuvre : Les ressources humaines, les qualifications du personnel

Certains ajoutent une extension et travaille avec 8M

- Mesure : Erreurs liées aux indicateurs utilisés pour chiffrer le phénomène à analyser.
- Management et Moyens financiers : Problème d'organisation ou tout simplement de budget
- Maintenance : Problème lié à la maintenance de l'outil de production générant panne et autres problèmes.

La catégorisation selon les 5M est souvent représentée dans un diagramme en arêtes de poisson ou de « Ishikawa ».

Figure 12: Diagramme d'Ishikawa:

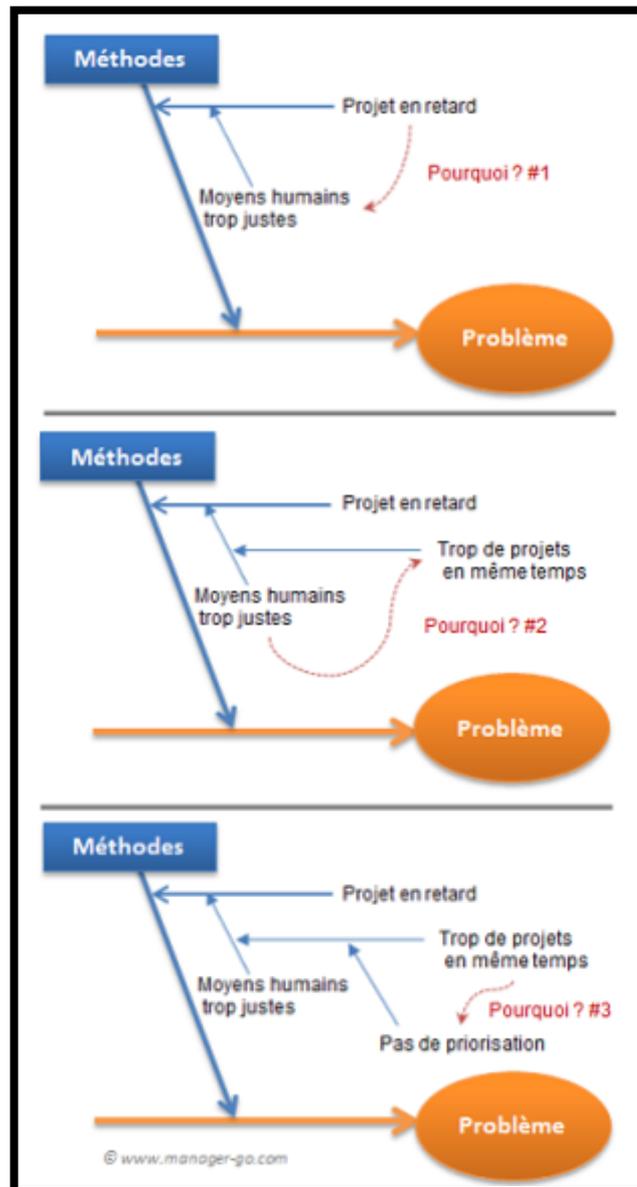


L'avantage de ce diagramme est de visualiser sur un seul schéma l'ensemble des facteurs et leur influence probable sur l'écart observé de manière à s'assurer que tous les facteurs ont bien été pris en considération.

En effet sur chaque ligne correspondant à un « M », toutes les causes probables liées à l'écart et à ce « M » sont notées

Très souvent la méthode des 5 why et des 5M sont couplées afin d'optimiser la recherche de la vraie root cause c'est-à-dire que sur chaque ligne du diagramme concernant un « M » on se pose en plus la question « pourquoi » dans le but d'approfondir la cause jusqu'à la bonne root cause.

Figure 13: Diagramme Ishikawa couplé aux 5 « M »



Améliorations

Un système documentaire guidé et maniable pour que les opérateurs remontent les écarts sans croire que le système est trop complexe (éducation qualité)

Une formation Qualifiante avec cas pratique et mise en situation où les déviations ne sont pas remplies correctement (ou alors ne sont pas cohérentes) au niveau de la cotation (risque de passer à côté d'un problème majeur voire de signaux d'alerte de problèmes). La formation a aussi pour but de responsabiliser la main d'œuvre.

Eviter le triangle de Karpman ; le but n'est pas de trouver « qui » mais de comprendre « pourquoi »

Guide méthodologique pour rédiger les déviations (système de mémo)

c. *Evaluation de la criticité*

Face à la quantité d'écart à traiter il est absolument nécessaire de les hiérarchiser afin de privilégier les écarts ayant le plus gros impact et ainsi optimiser le temps du service.

C'est pourquoi, il existe le système de cotation appelé AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets, et de leur Criticité vu précédemment dans les analyses de risques) permettant de faire justement cette hiérarchisation selon 3 critères que sont :

- **la gravité** (exemple : la gravité d'une fuite de carburant sera diminuée par la mise en place d'un bassin de rétention),

- **l'occurrence** (exemple : en augmentant la fiabilité d'un composant, en jouant sur la maintenance préventive),

- **la détectabilité** (exemple : en mettant en place des outils de contrôle et de surveillance, en formant les contrôleurs).

Le principe consiste à recenser toutes les causes potentielles de chaque mode de défaillance et d'évaluer la criticité

Cette dernière résulte d'une triple cotation :

- note "G" : Gravité ou sévérité de l'effet du défaut ou de la défaillance,

- note "O" : Occurrence ou fréquence d'apparition de la cause,

- note "D" : Détection : probabilité de non détection de la cause.

L'indice de criticité est obtenu par le produit des trois notes : $C = G \times O \times D$

Plus la criticité est importante, plus la défaillance considérée est préoccupante. Lorsque la criticité dépasse la limite prédéfinie par le groupe, ce dernier recherche les actions d'amélioration possibles pour la ramener à un niveau acceptable.

Figure 14: Exemple d'un système AMDEC

Système AMDEC				
GRAVITE	Mineure	Moyenne	Majeure	Importante
	1	2	3	4
OCCURRENCE	Exceptionnel	Rare	Frequent	Certain
	1	2	3	4
DETECTABILITE	Evident	Possible	Improbable	Impossible
	1	2	3	4
TOTAL	GRAVITE x OCCURRENCE x DETECTABILITE			1 ≤ total ≤ 80

Grace à ce système de cotation, il est possible de définir des seuils de déclenchement des actions correctives et préventives de manière à savoir comment réagir dans les différents cas.

Figure 15: Exemple de criticité liée à la cotation

Interpretation cotation C du système AMDEC			Criticité
1 ≤ C ≤ 8	Négligeable	on laisse de coté	Mineure
8 ≤ C ≤ 14	Moyenne	On se pose les question de les laisser ou conserver	Mineure/Critique
14 ≤ C ≤ 27	Elevée	Recherche d'actions et evaluer l'importance de mettre en place toutes les actions	Critique
27 ≤ C ≤ 80	Interdit	Recherche d'actions et mise en place des actions avec respect des delai et check efficacité	Majeure
Seuil déclenchement CAPA: SCORE ≥ 14			

Une notion essentielle jouant un rôle sur l'impact d'une déviation est la « récurrence ». Les déviations mineures à fort taux de récurrence doivent être considérées et traitées comme des déviations majeures.

En effet la récurrence d'une déviation permet de :

- Suivre l'efficacité des actions mises en place.
- Détecter les déviations ayant une mauvaise identification de la cause racine
- Augmenter sa criticité.

Une fois la déviation complète et l'action corrective proposée le service d'assurance qualité va passer en revue toute la notification qualité et la valider afin qu'elle puisse être clôturée. Cependant une déviation peut être clôturée alors que l'action n'est pas encore en place car certaines actions font l'objet de projets qui peuvent prendre plusieurs mois voire plusieurs années.

La notion de délai pour une déviation est très importante afin de montrer que le processus de gestion des déviations est sous contrôle et que le service qualité est suffisamment réactif.

- Toutes les NQ doivent être clôturées dans les 30 jours ouvrés.
- Dans le cas d'écarts critiques « Relevant to Quality/Impact Qualité », les investigations doivent être menées dans les 48 heures dans le cas contraire un rapport intermédiaire est rédigé.

Tous les mois, le service Assurance Qualité va procéder à l'extraction des notifications qualité par secteurs et éditer les plans d'actions correspondants dans le but de regrouper les problèmes par catégories et donc de finaliser avec les secteurs concernés la (les) action(s) corrective(s) et/ou préventive(s) adéquate(s).

Les actions définies en lien avec les investigations menées et la cause identifiée sont suivies au travers du management des actions correctives et préventives.

Le suivi régulier est mis en place afin de s'assurer que les actions décidées aient été réalisées et soient suffisantes. Si des actions demandent un suivi, ce dernier est effectué via le CAPA.

Le bilan des NQ fait partie du tableau de bord de la Direction Qualité qui est présenté à la Direction par le Directeur Qualité et les dysfonctionnements majeurs sont eux, traités en Comité Qualité.

Dans le cas d'une Notification Qualité avec impact qualité, le Pharmacien en charge de la libération rédige un rapport de déviation pour information du client. Ce rapport est transmis avec les documents de libération du lot concerné.

Le service Assurance Qualité prend en compte la NQ pour la décision de libération et s'assure que les actions correctives définies ont bien été réalisées. Dans le cas où Le façonnier n'est pas site libérateur, toutes les NQ sont envoyées au client pour prise de décision.

La décision finale concernant des déviations critiques est partagée avec le donneur d'ordre préalablement à la libération du produit selon les cahiers des charges en vigueur.

Voie d'amélioration de l'évaluation de la criticité

Utilisation d'un logiciel spécifique simple et guidé pour la saisie et le traitement des déviations permettant d'améliorer aussi la transparence via des communications.

L'attribution d'un numéro d'identification unique pour chacune des déviations (mineure ou majeure permet d'améliorer la traçabilité documentaire) et améliorer la compliance.

Affiné et adapté lors de revue périodique les cotations en fonction du nombre de déviation et de la capacité à mettre en place les actions correctives. Cela est largement possible avec un indicateur de respect des delai d'action pour les CAPA.

Identification de ou des zones rouges (sensibles) à fort potentiel de déviation afin de ne pas biaiser la gestion des déviations par un flot de déviation spécifiques via par

exemple un écran de suivi des écarts.

De plus en présence de plusieurs déviations trop longues à traiter, il est intéressant de grouper les problématiques selon les 5 M pour définir quel « M » est à prioriser et améliorer rapidement les indicateurs.

Le but ultime est vraiment d'optimiser le ratio temps efficacité.

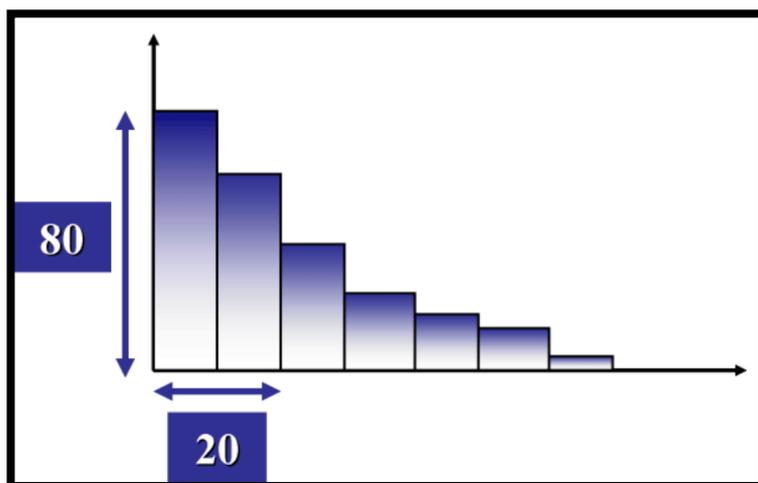
Pour optimiser ce ratio, le diagramme de Pareto aide de manière visuelle à mettre en évidence les « root cause » sur lesquelles il faut agir.

Diagramme de Pareto :

Il s'agit d'un diagramme regroupant toutes les « root cause » identifiées et les pondère en fonction de leurs occurrences afin de mettre en évidence les « root cause » fréquemment retrouvées.

En effet le diagramme de Pareto montre que 20% des causes possibles produisent à elles seules 80% des effets, ce qui signifie aussi qu'il suffit de travailler essentiellement sur 20% des causes pour accentuer les effets.

Figure 16: Diagramme de Pareto



Ainsi on retrouve les « root cause » à forte occurrence sur la partie gauche représentant la majorité des « root cause » des écarts remontés.

3. CAPA : Corrective Action Préventive Action

CAPA : « Corrective action, préventive action »

Selon les BPF, le but des CAPA est d'aboutir à une amélioration des produits et des processus et au renforcement de la compréhension des produits et processus

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

- Il peut y avoir plusieurs causes à une non-conformité potentielle.
- Une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence* alors qu'une action corrective est entreprise pour empêcher la réapparition.

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

- Il peut y avoir plusieurs causes à une non-conformité.
- Une action corrective est entreprise pour empêcher la réapparition alors qu'une action préventive entreprise peut empêcher l'occurrence*.

Hiérarchisation des déviations et définition d'un seuil de déclenchement des CAPA afin de centraliser les actions sur les problèmes les plus critiques et les plus récurrents.

Chaque service responsable d'un système source est en charge de définir les actions permettant à l'assurance qualité de compléter le fichier CAPA.

Le CAPA est géré par l'Assurance Qualité pour l'aspect suivi.

Ces actions correctives ou préventives sont mises en place suite à une déviation ayant un impact probable sur la qualité.

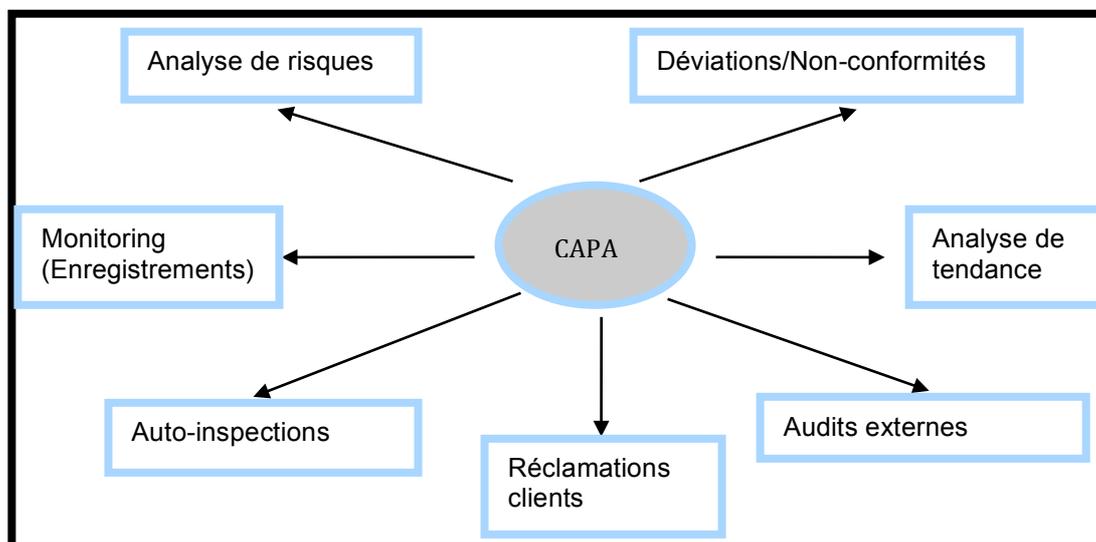
Puisque des systèmes de cotation permettent de déterminer si des actions sont à mettre en place.

De plus la méthode de Pareto permet de déterminer sur quelle cause l'action entreprise aura le plus d'impact.

Création et suivi des CAPA

Les CAPA peuvent être mises en place suite à : Auto-inspections, Réclamations clients, Audits externes, Analyses de tendance, Analyses de risque, Déviations.

Figure 17: Source de CAPA



Le suivi des actions correctives et préventives comporte 6 étapes :

- Identification du problème, non-conformité, déviation ou du problème potentiel.
- Evaluation de l'importance du problème et de son impact potentiel.
- Mise en œuvre de la procédure d'investigation avec définition des responsabilités et la réalisation d'une analyse du problème
- Définition d'un plan d'action
- Mise en œuvre du plan d'action
- Suivi et vérification de l'efficacité

« Ce système permet notamment d'assurer la clôture des NQ dans les délais, de regrouper les actions mises en œuvre et d'avoir une vue globale des différentes actions définies toutes sources confondues. »

Le plan d'action d'un CAPA doit comprendre les éléments à réaliser, les changements de documents, process, procédures, la formation du personnel, toute action de monitoring et de contrôle pour prévenir un problème ou sa récurrence.

Le plan d'action doit identifier la ou les personnes responsables de la réalisation de l'action et le délai prévisionnel de fin de l'action.

Première étape : identification du problème

La première étape du process CAPA est de clairement définir le problème. Cette information doit être claire, détaillée et la plus précise possible.

L'information peut provenir de différents systèmes sources, à savoir les Audits

internes (Auto-inspection) et externes, les réclamations clients, les analyses de tendance, les analyses de risque, du Monitoring et enfin des déviations et non conformités.

Chacune des sources peut enregistrer l'information sur un support dédié et indépendant. Les actions liées à ces enregistrements sont reportées au niveau du CAPA par l'assurance qualité pour suivi.

Deuxième étape : évaluation de l'importance du problème

L'information enregistrée dans le système source est évaluée par l'utilisateur du système source afin de déterminer le besoin de définir une action corrective ou préventive.

Il faut préalablement déterminer l'impact potentiel du problème, le risque interne et le risque encouru par le client.

L'évaluation de l'impact potentiel qui est déterminé par l'impact en termes de coûts, fonctionnement, qualité du produit, sécurité, fiabilité et satisfaction client par l'utilisateur du système source.

L'évaluation du risque est définie par l'assurance qualité à partir du résultat de l'évaluation de l'impact potentiel par l'utilisateur du système source.

On peut noter 4 niveaux de risque :

Le risque élevé correspond à un impact patient et sécurité.

- Le risque moyen correspond à un impact produit et client.
- Le risque faible correspond à un impact économique.
- Le risque est nul lorsqu'il n'y a aucun impact.

Troisième étape : Le suivis des CAPA

Les actions correctives immédiates ne sont pas suivies dans le cadre du CAPA mais sont intégrées dans les systèmes sources.

Les actions correctives et préventives définies dans le plan d'action doivent être initiées, réalisées et documentées par le responsable de l'action en respectant les délais définis.

Les actions doivent être listées dans un tableau CAPA et tous les documents à modifier doivent y être listés.

Le suivi du plan d'action réalisé par l'assurance qualité est une étape fondamentale dans le processus CAPA puisqu'une évaluation est effectuée par l'assurance qualité pour s'assurer que l'action entreprise est efficace, en s'assurant que :

- tous les objectifs du CAPA ont été atteints (vérifier que les actions ont corrigé ou prévenu le problème, ou donner l'assurance que la même

situation ne se reproduira pas),

- toutes les actions définies ont été réalisées et vérifiées dans les délais,

- une communication et une formation appropriées ont été mises en place pour assurer que toutes les personnes concernées ont compris la situation et les changements qui ont été réalisés,

- Qu'il n'y a pas de risque pour que les actions décidées aient un effet contraire sur le produit ou sur le mode de fonctionnement.

Figure 18: Flux des NQ

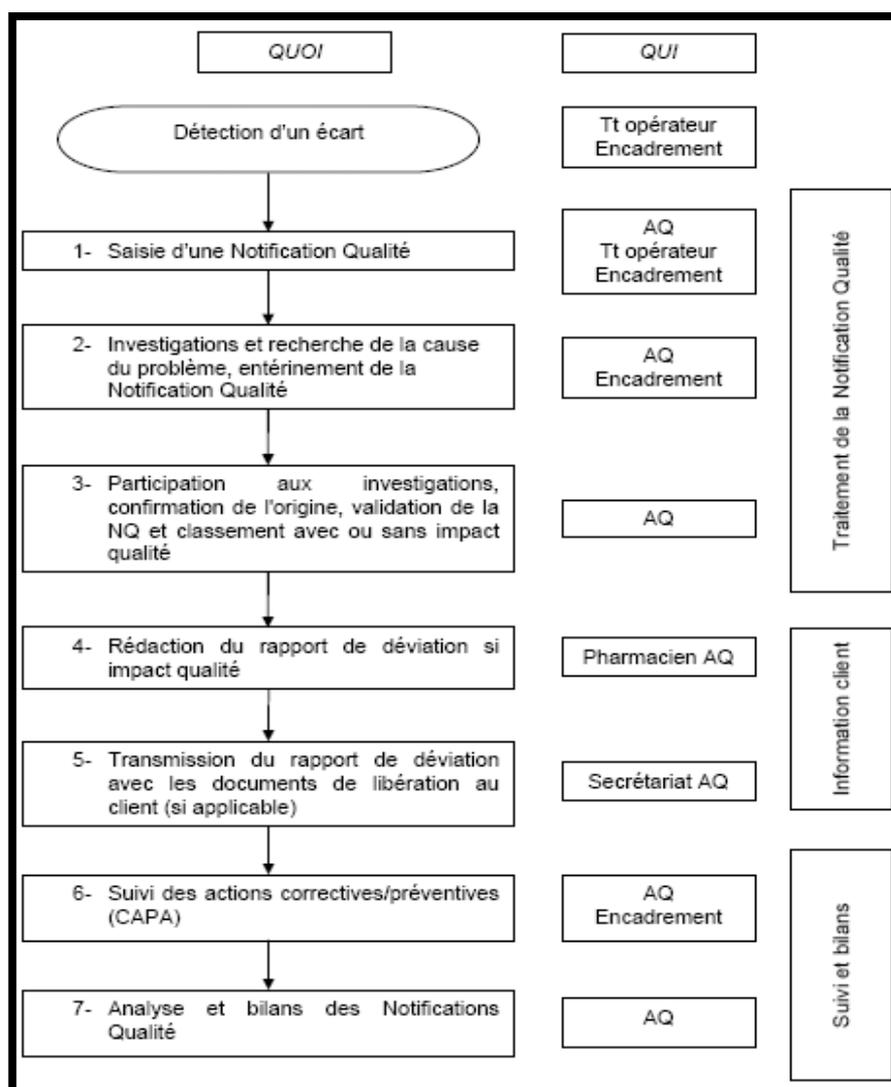


Figure 19: Assurance Qualité et Notification Qualité



Notion de coût de qualité

En améliorant le système de gestion des déviations on optimise le traitement des déviations et cela a des effets bénéfiques sur la santé publique et sur l'économie de la société (destruction de lot, reconditionnement, rappel de lot). Certaines déviations peuvent être estimées à plusieurs milliers d'euros de frais de traitement mais si non traitée la destruction d'un lot de vaccin par exemple se chiffre en centaines de milliers d'euros ainsi que sur l'image de l'industrie pharmaceutique.

Le coût d'obtention de la qualité (COQ) comprend le coût d'investissement qualité et le coût de la non qualité.

Le coût de la non qualité correspond quant à lui aux coûts des défauts et de leurs conséquences que l'on peut dissocier en 2 parties :

- Les coûts internes « direct » comme les déviations et la destruction de lots,
- Les coûts « indirect » c'est à dire les coûts de stockage et le coût lié au temps de la réorganisation.
- Les coûts externes « direct » comme les coûts liés aux réclamations
- Les coûts externes « indirect » qui correspondent à l'insatisfaction client et les conséquences sur l'image de l'entreprise.

4. Etude de cas

Rappel : Tout écart est notifié via une notification qualité. Si la notification qualité remet en question la qualité du produit (RTQ) alors une investigation est réalisée dans les 48h.

Dans le cas contraire il convient d'évaluer via un système de cotation si la notification appelée NQ NRTQ afin de déterminer si la notification doit faire l'objet d'un CAPA.

Est appelé déviation toute notification qualité ayant un impact probable sur la qualité du produit

a. Contexte et problématique de l'étude

Dans la situation actuelle, le service d'assurance Qualité n'a pas les ressources nécessaires pour la mise en place et le suivi des CAPA. De plus certain CAPA n'apportent pas de plus value suffisante par rapport au temps alloué.

Cette étude a donc été menée dans l'objectif de proposer des voies d'amélioration afin de réduire le nombre de CAPA pour se focaliser sur les notifications qualité les plus critiques et ainsi d'éviter les CAPA inutiles.

Sur une période d'un mois les déviations et leurs cotations ont été évaluées dans le but d'étudier la pertinence du seuil de déclenchement des CAPA

Concernant les notifications qualité du mois de Septembre, il y a eu 284 NQ composé de 255 NRTQ et 27 RTQ.

La présentation de l'étude et proposition d'amélioration en Février 2014. Poursuite de l'étude avec les améliorations en Avril 2014.

Sur la figure 20, la méthodologie actuelle pour la cotation des notifications qualitées.

Figure 20: Méthodologie cotation NQ

GRAVITE	PATIENT	IMAGE	AUCUN	Cotation retenue
Cotation	(6)	(3)	(1)	
DETECTABILITE	OUI	NON		x
Cotation	(1)	(2)		
FREQUENCE	EXCEPTIONNEL	PONCTUEL	REPETE	x
Cotation	(1)	(2)	(3)	
				=
				RESULTAT (produit des cotations)
Seuil de Quantification de l'Impact :				
- Si < 3 : Clôture de la NQ				
- Si >= 3 : Investigation CAPA				

Suivant cette méthodologie, il est facilement constatable qu'il y a 3 possibilités pour avoir une NQ cotée à moins que 3 ; 2 possibilités pour avoir une cotation de 3.

Pour avoir une cotation inférieure à 3 :

- G1*D1*F1
- G1*D2*F1
- G1*D1*F2

Pour avoir une cotation égale à 3 :

- G3*D1*F1
- G1*D1*F3

b. Répartition des NQ/NRTQ en fonction de leurs cotations

Le déclenchement d'une investigation CAPA se fait à partir d'un score de 3, 3 compris.

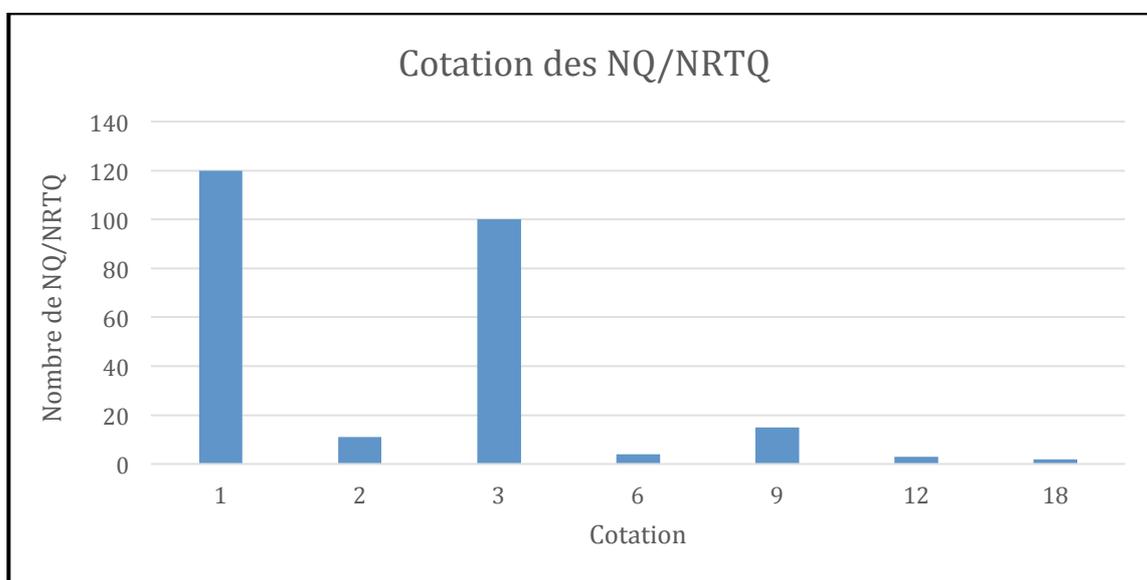
La réflexion se fait sur le seuil de déclenchement et sa criticité.

Une notification qualité cotée au score de 3 doit-elle engendrer un CAPA ?

Pour évaluer le seuil, on étudie d'abord les NQ/NRTQ coté à moins de 3, puis celle coté à 3.

Les tableaux ci-dessous compilent les données relatives aux analyses faites sur toutes les NQ du mois de Septembre.

Figure 21: Cote des 255 NQ/NRTQ



L'analyse des données permet de constater que :

- 131 notifications qualité sont cotées inférieure à 3 ; cela représente environ 50% des NQ/NRTQ.
- 231 notifications qualité sont cotées inférieure ou égales à 3 cela représente environ 90% des NQ/NRTQ.
- 100 notifications qualité sont cotées égales à 3 cela représente environ 40% des NQ/NRTQ.
- 124 notifications qualité sont cotées supérieures ou égales à 3 cela représente environ 50% des NQ/NRTQ.
- 24 notifications qualité sont cotées supérieures à 3 cela représente environ 10% des NQ/NRTQ.

Presque la moitié des notifications sont cotées à 3, Or le seuil de déclenchement des CAPA est à 3 (3 compris).

Dans cette étude on remarque que :

- Si seuil ≥ 3 , environ 50% des NQ/NRTQ entraînent un CAPA.
- Si seuil > 3 , environ 10% des NQ/NRTQ entraînent un CAPA.

La modification du seuil de déclenchement des CAPA permettrait une meilleure discrimination des NQ et de réduire le nombre de CAPA. Cependant il faut s'assurer que le déplacement du seuil de déclenchement des CAPA ne laisse pas de côté les NQ qui devraient être traités via CAPA.

La suite de l'étude est réalisée dans le but d'évaluer la criticité de ces NQ égales à 3 pour s'assurer qu'elles puissent être non traitées par CAPA.

c. Répartition des NQ/NRTQ par catégorie

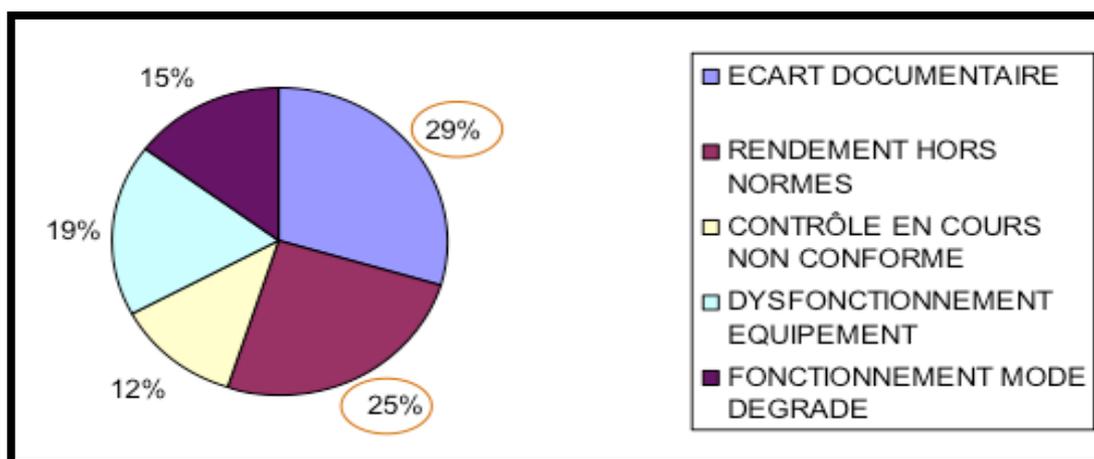
Cette partie de l'étude renseigne sur les catégories dominantes des NQ/NRTQ et les causes dominantes des NQ/NRTQ par catégories.

Grâce à ces éléments il sera possible de définir si les NQ/NRTQ cotée à 3 doivent être gérées via un CAPA ou pas.

L'étude faite sur les NQ porte donc sur :

- Etude des catégories principales de NQ.
- Quantification et catégorisation des NQ=3.
- Quantification et catégorisation des NQ<3.
- Quantification et catégorisation des NQ>3.
- Mise en avant de la subjectivité interindividuelle sur les cotations.

Figure 22: Catégories dominantes NQ/NRTQ



Ce graphique expose clairement que la majorité des NQ/NRTQ concerne les écarts documentaires et les rendements hors normes.

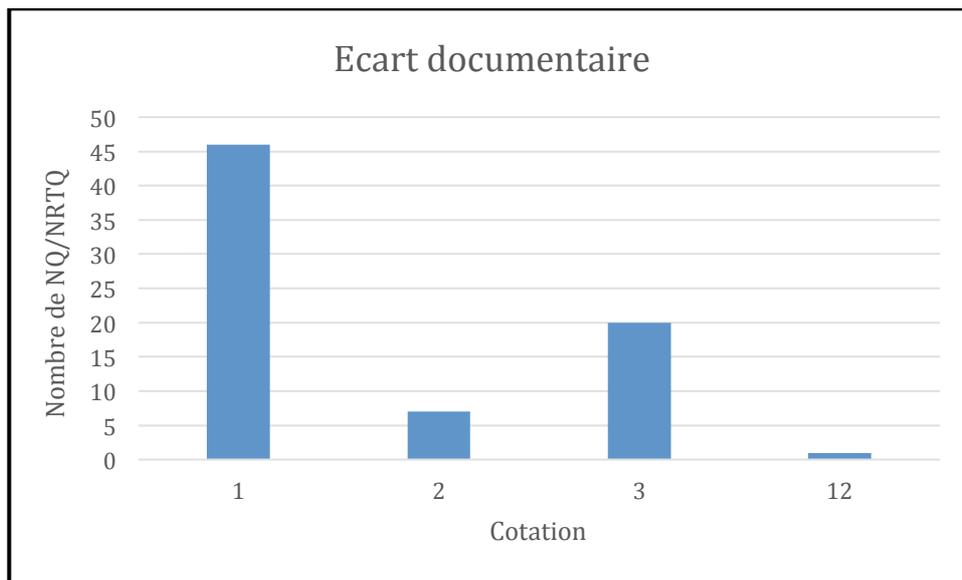
En effet les écarts documentaires représentent presque 1/3 des NQ/NRTQ avec 74 NQ/NRTQ et les rendements hors normes environ 1/4 des NQ/NRTQ avec 64 NQ/NRTQ

Ensemble ces 2 catégories représentent plus de 50% des NQ/NRTQ (138/255).

Il convient ensuite par catégories de s'intéresser aux différentes causes de NQ/NRTQ afin d'évaluer la cohérence du seuil de déclenchement des CAPA.

La première source de NQ/NRTQ est l'écart documentaire.

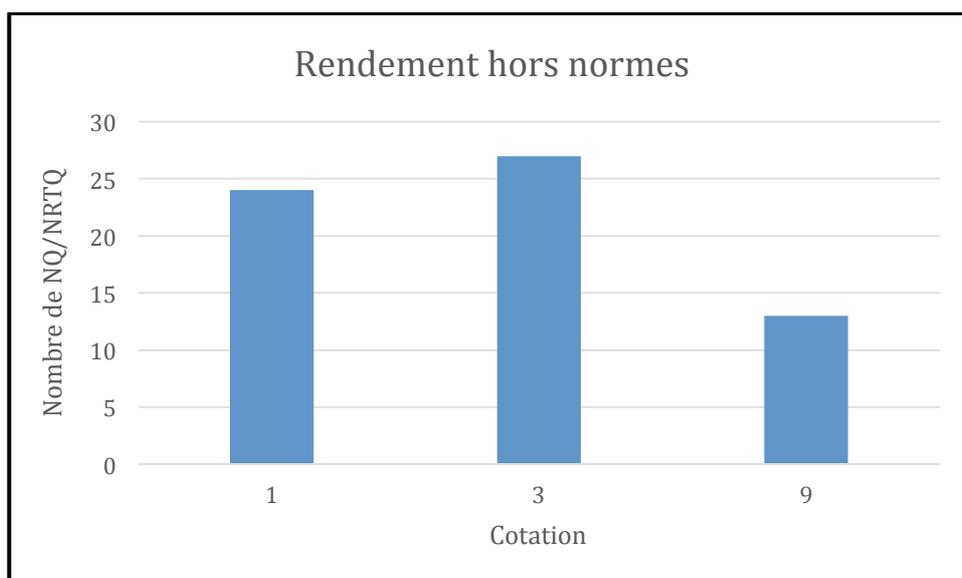
Figure 23: Cote/écart documentaire



Ce graphique reprend les 74 NQ/NRTQ concernant les écarts documentaires, et nous expose qu'avec un seuil de CAPA supérieur ou égal à 3 nous avons 21 CAPA à implémenter alors qu'avec un seuil de déclenchement des CAPA strictement supérieur à 3 nous n'en aurions eu qu'1 à implémenter ; 20 fois moins. Finalement plus de 98% des NQ/NRTQ sont inférieures ou égal à 3.

La deuxième source de NQ/NRTQ est le rendement hors normes.

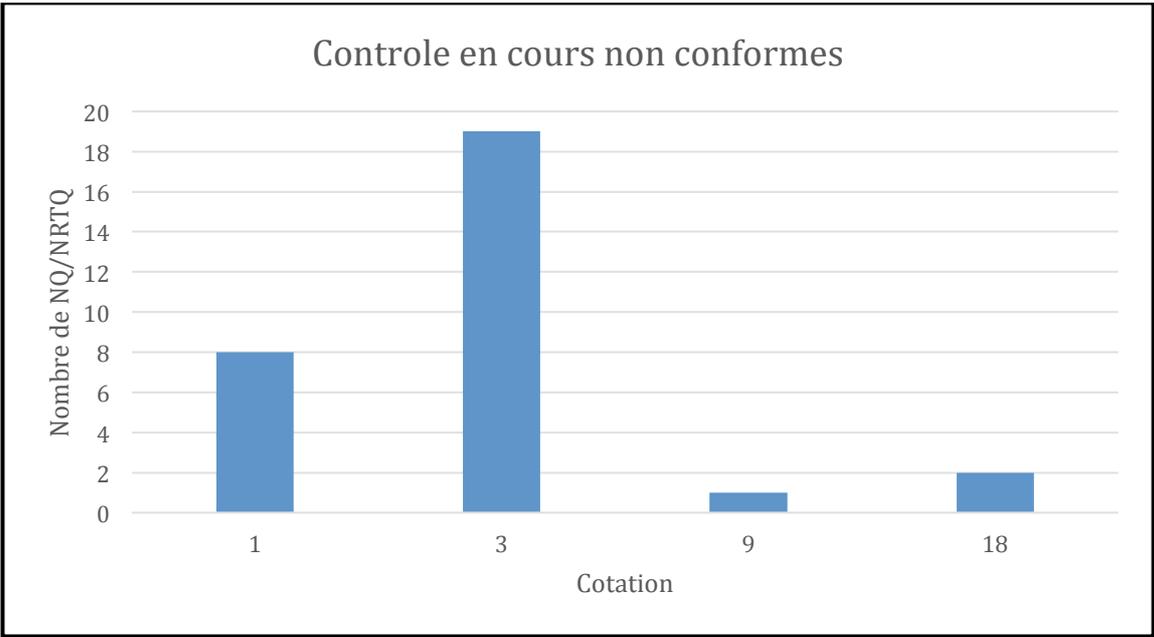
Figure 24: Cote/rendement hors normes



Ce graphique reprend les 64 NQ/NRTQ concernant les rendements hors normes, et nous expose qu'avec un seuil de CAPA supérieur ou égal à 3 nous avons 40 CAPA à implémenter alors qu'avec un seuil de déclenchement des CAPA strictement supérieur à 3 nous n'en aurions que 13 à implémenter ; 3 fois moins.

Finalement 80% des NQ/NRTQ sont inférieures ou égal à 3.

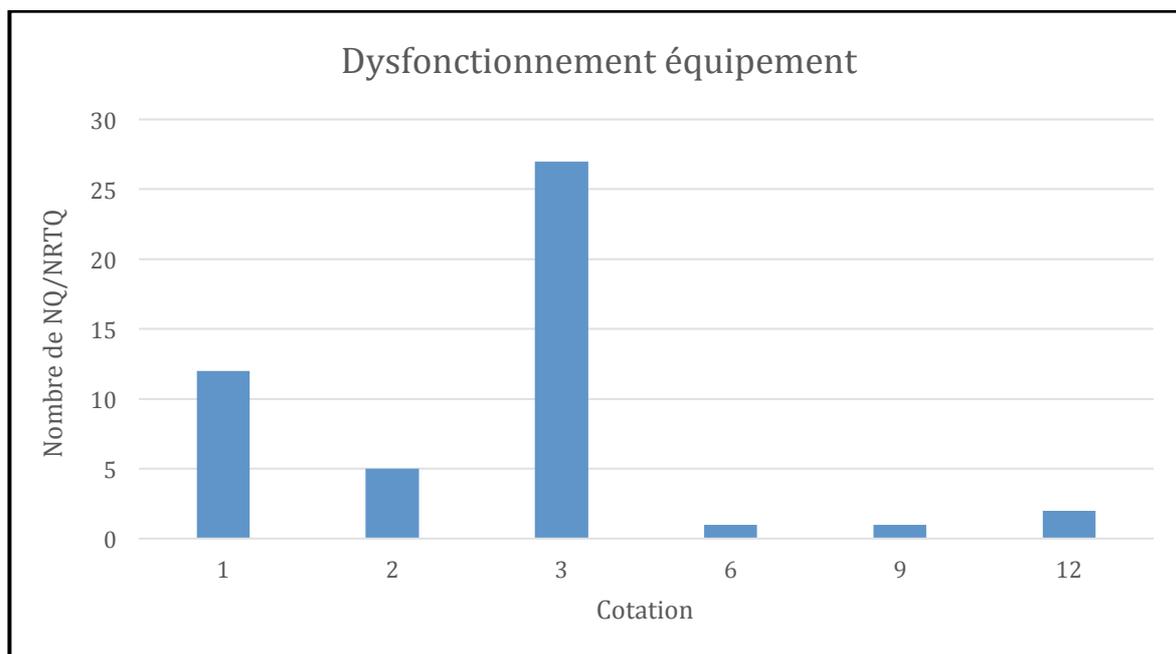
Figure 25: Cote/Contrôle en cours non conforme(CCNC).



Ce graphique reprend les 30 NQ/NRTQ concernant les contrôle en cours non conformes, et nous montre qu'avec un seuil de CAPA supérieur ou égal à 3 nous avons 22 CAPA à implémenter alors qu'avec un seuil de déclenchement des CAPA strictement supérieur à 3 nous n'en aurions que 3 à implémenter ; environ 7 fois moins.

Finalement 90% des NQ/NRTQ sont inférieur ou égal à 3.

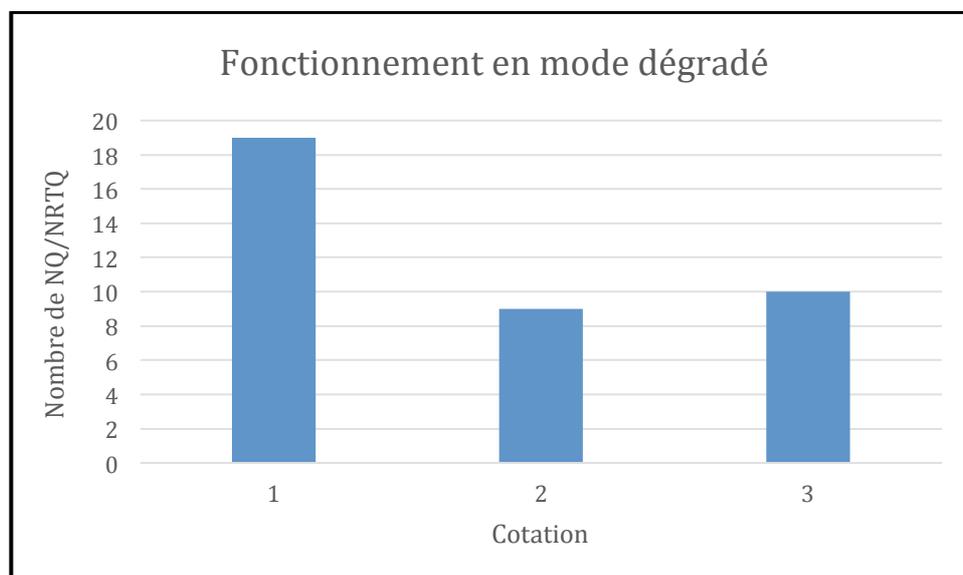
Figure 26: Cote/Dysfonctionnement équipement



Ce graphique reprend les 48 NQ/NRTQ concernant les dysfonctionnements équipement, et nous montre qu'avec un seuil de CAPA supérieur ou égal à 3 nous avons 31 CAPA à implémenter alors qu'avec un seuil de déclenchement des CAPA strictement supérieur à 3 nous n'en aurions que 4 à implémenter ; plus de 7 fois moins.

Finalement 90% des NQ/NRTQ sont inférieur ou égal à 3.

Figure 27: Fonctionnement en mode dégradé



Ce graphique reprend les 38 NQ/NRTQ concernant le fonctionnement en mode dégradé et nous montre qu'avec un seuil de CAPA supérieur ou égal à 3 nous avons 10 CAPA à implémenter alors qu'avec un seuil de déclenchement des CAPA strictement supérieur à 3 nous n'en aurions aucun à implémenter.

Finalement 100% des NQ/NRTQ sont inférieures ou égal à 3.

Conclusion sur la répartition des NQ/NRTQ et leurs cotations

Les écarts documentaires sont à plus de **98%** ≤ 3 .

Les Rendements hors Normes (RHN) sont à **80%** ≤ 3 .

Les CCNC sont à **90%** ≤ 3 .

Les Dysfonctionnement équipements sont à **90%** ≤ 3 .

Les Fonctionne Mode Dégradé sont à **100%** ≤ 3 .

100 NRTQ sur 255 sont cotées à 3 soit 39%

131 NRTQ sur 255 sont cotées <3 soit 51%

231 NRTQ sur 255 sont cotées ≤ 3 soit 90%

24 NRTQ sur 255 sont cotées >3 soit 9%

Grace à cette étude il est facile de remarquer que le changement du seuil de déclenchement des CAPA, strictement supérieur à 3, permettrait de diminuer le nombre de CAPA dans toute les catégories et diminuera de 40% le nombre de CAPA totaux.

Proposition de la première partie :

- Modification des seuils de quantification de l'impact
- Adaptation du système de cotation

d. Proposition: déclenchement des CAPA avec seuil >3

Dans la mesure où toutes les NQ ≤ 3 sont classifiées « Non Relevant To Quality », un seuil >3 permettrait-il d'investiguer et de déclencher un CAPA uniquement pour des NQ pertinentes ?

Le Modèle actuel définit que :

Pour avoir une cotation inférieure à 3 se présente 3 possibilités :

-G1*D1*F1

-G1*D2*F1

-G1*D1*F2

Pour avoir une cotation égale à 3 se présente 2 possibilités :

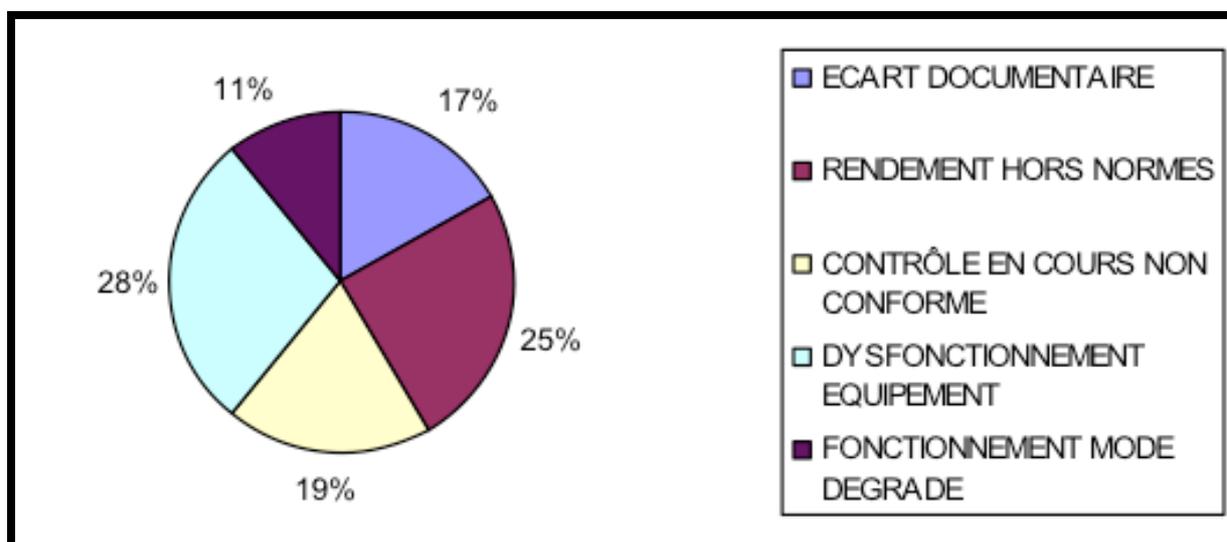
-G3*D1*F1

-G1*D1*F3

Les possibilités de cotation qui entraineraient directement un CAPA sont :

- Gravité coté à 3 ou à 6.
- Fréquence de 3.

Figure 28: Catégories dominantes de la cote 3 (Investigation CAPA)



Ce tableau compile les données des 100 NRTQ cotées à 3 afin de définir les catégories les plus impactées.

On peut donc constater que :

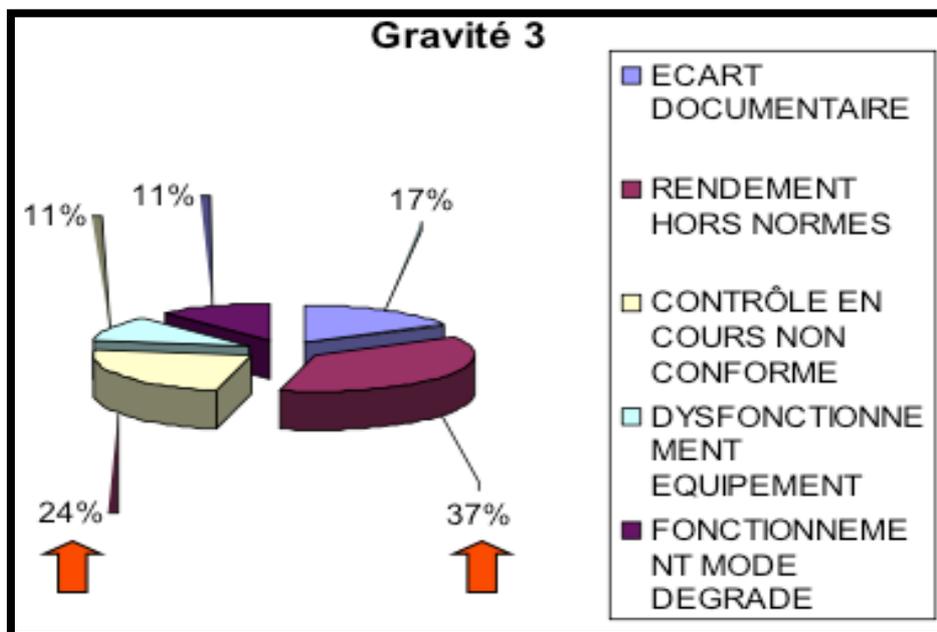
- Dysfonctionnement équipement représente presque 1/3 de cette cote.
- Rendement hors normes représente 1/4 de cette cote.

L'étape suivante consiste à décortiquer les cotations égale à 3 dans le tableau de cotation et qui génèrerai directement des CAPA.

Le premier graphique présente en pourcentage la fréquence des « gravité » cotées à 3 en fonction des catégories étudiées précédemment.

Il y a exactement 71 NQ/NRTQ qui ont eu une cotation de la « gravité » égale à 3.

Figure 29: Gravité 3 (image)



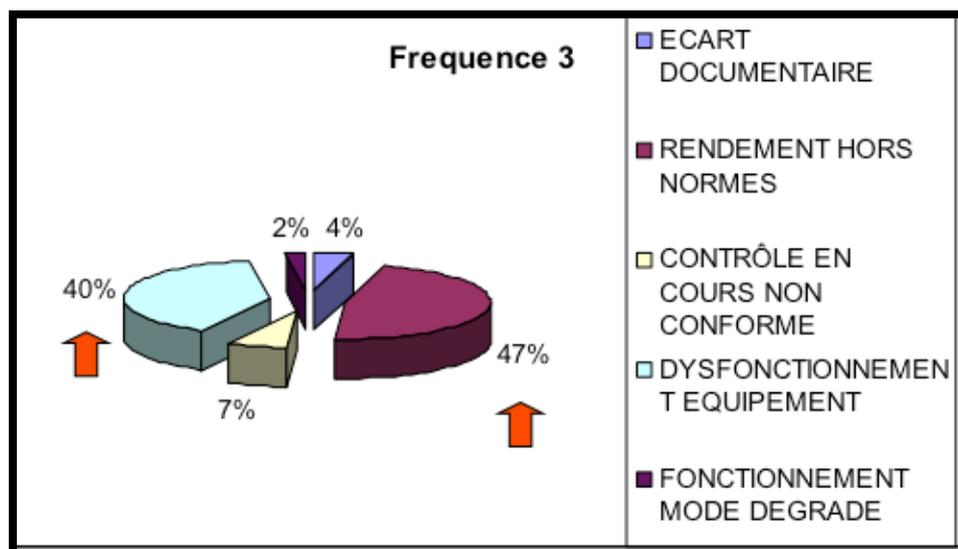
Nous pouvons donc facilement constater que :

- 37% sont représentés par les rendements hors normes (26/71 NRTQ)
- 24% sont représentés par les CCNC (17/71 NRTQ)

Ce second graphique présente en pourcentage la fraction des « fréquence » cotées à 3 en fonction des catégories étudiées précédemment.

Il y a exactement 45 NQ/NRTQ qui ont eu une cotation de la « fréquence » égale à 3.

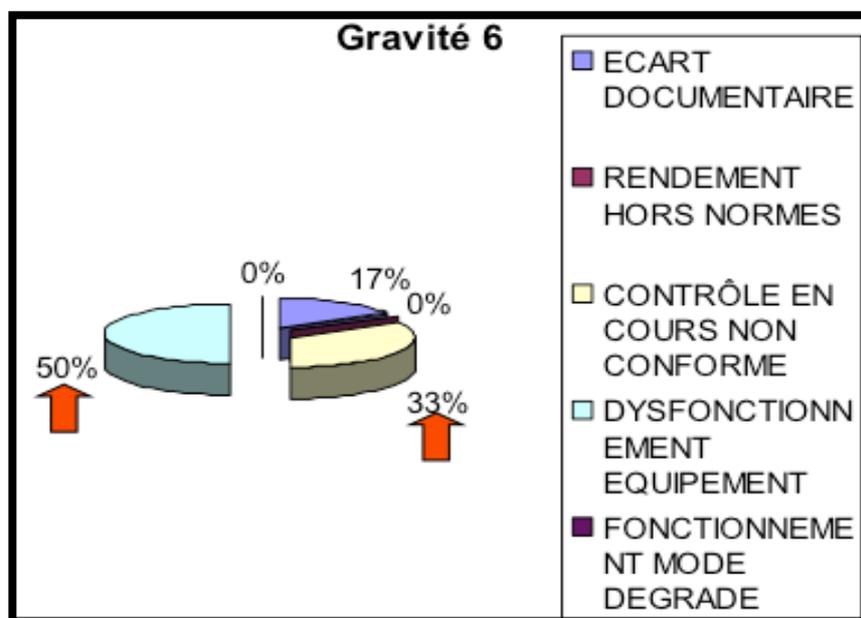
Figure 30: Fréquence 3 (1x/semaine)



Nous pouvons donc constater ici que :

- 47% sont représentés par les rendements hors normes (21/45 NRTQ).
- 40% sont représentés par les dysfonctionnements équipements (18/45 NRTQ).

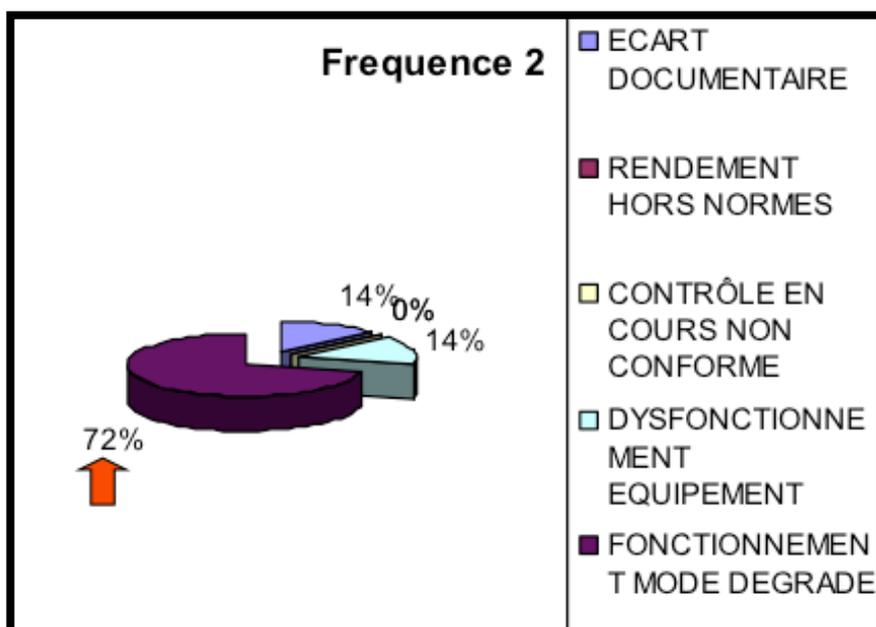
Figure 31: Gravité 6 (patient)



Nous pouvons donc constater ici que :

- 50% sont représentés par les dysfonctionnements équipements (3/6 NRTQ).
- 33% sont représentés par les dysfonctionnements équipements (2/6 NRTQ).

Figure 32: Fréquence 2 (1x/mois)



Nous pouvons donc constater ici que :

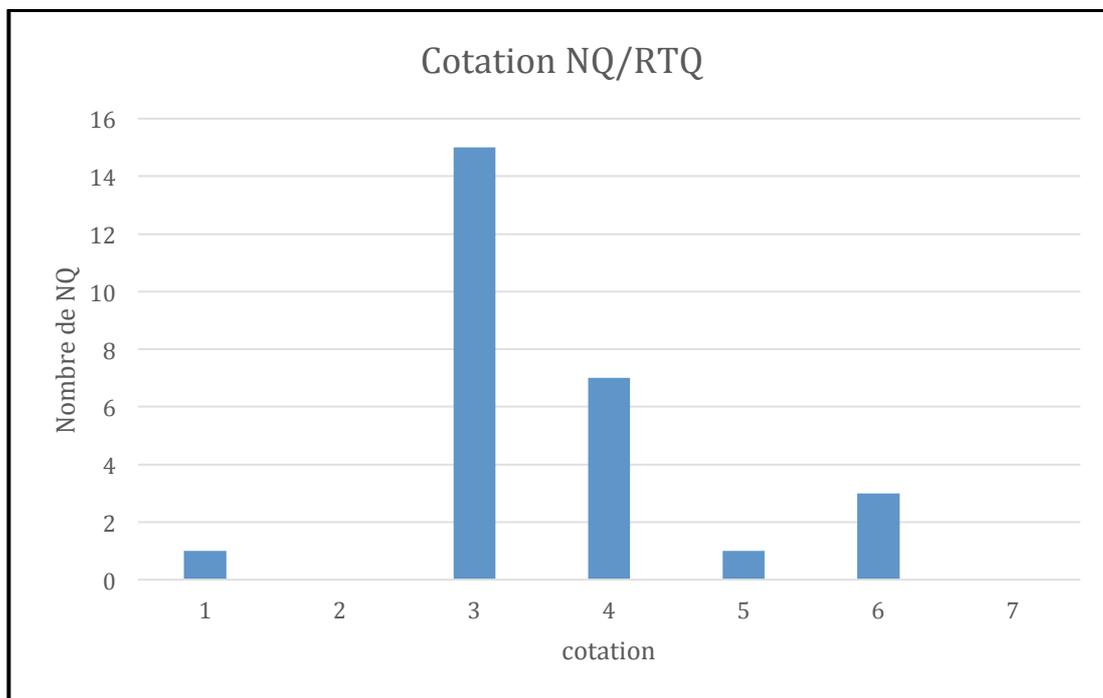
- 72% sont représentés par les fonctionnements mode dégradé (5/7 NRTQ).

Un exemple d'écart par rapport à la cotation attendue :

- NQ 29838: écart documentaire coté a 12 (G6*D2*F1)
Absence d'une feuille de nettoyage de la déblistereuse.
-Cote de 12 pour une NRTQ?
- Dysfonctionnement équipement (NQ/NRTQ):
23 NQ sur 29 pour les buses bouchées zone H Glatt Coater soit \geq à 75%.
Sur ces 23 NQ la cotation diffère en gravité et fréquence.
-Problème d'harmonisation dans la cotation?
-Perception du problème différente ? Subjectivité ?

Partie 3 : Etude des NQ/RTQ

Figure 33: Cotes Dominantes Des NQ/RTQ



Ce tableau compile les NQ/RTQ en fonction de leur cotation sur le même mois. On peut remarquer que 96% des RTQ sont cotées supérieures ou égal à 3 et 56% sont cotées égales à 3 donc la quasi-totalité génère des déviations. On peut aussi remarquer une NQ/RTQ cotée à 1 qui semble être une aberration.

Conclusion de la première partie de l'étude

Dans le but d'être plus discriminant le fait d'optimiser le seuil de déclenchement des CAPAs semble avoir un impact considérable.

Par principe être plus discriminant permettra de générer moins de CAPA donc dégager plus de temps et aussi de mieux se focaliser sur chaque CAPA. De plus l'augmentation du temps alloué permettra aussi une meilleure investigation et donc une meilleure définition des actions correctives.

La méthodologie actuelle de cotation semble impactée par la variation de la subjectivité interindividuelle.

La deuxième partie de cette étude va permettre d'évaluer l'impact de la modification du seuil de déclenchement des CAPAs.

Proposition 1: Modification des seuils de quantification de l'impact.

- ▶ Investigation CAPA des NRTQ si strictement supérieur à 3.
(Une NQ RTQ est systématiquement investiguée et fait l'objet d'un CAPA.)

Permettrai une optimisation sur base de :

- ⇒ Diminution nombre de CAPA.
- ⇒ Meilleure focalisation sur les points critiques.

Proposition 2: Adaptation du système de cotation.

- ▶ Investigation CAPA des NRTQ si strictement supérieur à 3.

La méthodologie actuelle cote les NQ ayant un impact sur l'image à 3 pour le critère de gravité.

Or lorsque le produit est encore sous contrôle « façonnier », l'impact sur l'image sera plus faible que si le produit est libéré sur le marché.

D'un côté l'image est impactée vis-à-vis des services internes du façonnier et de l'autre l'image est impactée vis-à-vis du client.

Figure 34: Cotation de la gravité avant modification

GRAVITE	PATIENT	IMAGE	AUCUN
Cotation	(6)	(3)	(1)

De plus, en ajoutant un critère supplémentaire, la côte des déviations pourra être affinée et permettrait de mieux segmenter les NQ soumis à un CAPA.

La méthodologie en divisant l'image en 2 parties :

- Client = 4
- Façonnier = 2 (encore sous contrôle du façonnier)

Le tableau ainsi obtenu :

Figure 35: Cotation de la gravité avant modification

Gravité	Patient	Image Client	Image Faconnier	Aucun
	6	4	2	1
Detectabilité	Oui	Non		
	1	2		
Frequence	Exceptionnel	Ponctuel	Repeté	
	1	2	3	

Avec ce nouveau modèle on ajoute une possibilité supplémentaire d'avoir une cotation inférieure à 3 et donc de diminuer le nombre de CAPA tout en diminuant la subjectivité lié à la cotation.

En effet avec ce modèle pour avoir une cotation inférieure à 3 il y a 4 possibilités:

- G1*D1*F1
- G1*D2*F1
- G1*D1*F2
- G2*D1*F1**

Proposition 3: Modélisation.

- ▶ Harmonisation des cotations.
 - ▶ Réduction du biais de la subjectivité.
 - Modélisation de sous classes en fonction des NQ les plus fréquentes.
 - Proposition de cotation automatique suivant le modèle.

Pour la suite...

- Etude sur 6 mois pour définir des modèles.
- Simulation du nouveau seuil de quantification pour visualiser l'impact sur le nombre de CAPA réalisés.
- Prise en compte de ces aspects dans le CDC futur QMS.

Pistes d'améliorations et d'accompagnement :

- Formation ou formulaire incluant la méthode du QQQCCP afin d'avoir un maximum d'informations sur la situation indésirable et donc de la traiter au plus vite.
- Mise en place de mémos inclus dans la saisie de la déviation afin de lisser au maximum la subjectivité interindividuelle de la cotation.

- Création d'une base de données partagée type Benchmarking entre les différents sites de façonnage pour partager l'expérience des différents sites tant au niveau des déviations que des actions correctives.
- Création d'indicateur pour les NQ/NRTQ et les NQ/RTQ afin de visualiser de manière claire les axes sur lesquels la priorité d'action est mise et de communiquer tout en sensibilisant les collaborateurs sur les problèmes les plus récurrents.

IV. PREVENIR LA NON QUALITE ET METTRE EN PLACE UNE BOUCLE D'AMELIORATION CONTINUE.

« On a jamais le temps de bien faire mais on prend toujours le temps de corriger ».

L'amélioration continue est une démarche proactive qui passe par la prévention : le défaut est mis en ligne de mire jusqu'à révéler la cause originelle et s'en débarrasser définitivement

En effet la non qualité regroupe tout ce qui ne va pas et ce qui n'est pas nécessaire. Elle est généralement difficile à traiter car il faut envisager des approches complexes et multifactorielles comme examiner les méthodes de travail, prendre du recul pour la réflexion, inculquer l'envie d'améliorer. Et ceci doit être réalisé en palliant la résistance humaine et les phénomènes aléatoires qui peuvent survenir.

Il faut avoir une approche positive de la non qualité, c'est-à-dire qu'il faut considérer que l'erreur passe par une analyse collective et non pas en considérer l'erreur comme un problème individuel. Evidemment tout processus est soumis a des perturbations imprévisibles tels que les incidents, anomalies, dérogations, rappels de lot...qui sont liés néanmoins a des causes comme la défaillance humaine et la déficience des processus.

Principales sources de non qualité:

- Personnel : Démotivation, Négligence, Oubli, Défaillance, Formation.
- Documentation : Incompréhension, IPC, documentation non adaptée ou absente.
- Equipement : Panne, Dérèglement, absence de qualification.
- Matière : Impuretés, réception défectueuse,

Il faut donc être vigilant et détecter (manière de voir, repérer, remarquer), constater (manière de percevoir et comparer) et identifier (manière de reconnaître de discerner, examiner, analyser).

A. MAITRISER LA NON QUALITE

« Résoudre les problèmes avec ingéniosité, c'est regarder la même chose que tout le monde, mais la voir sous un angle différent » Albert Szent-Gyorgi

La non qualité à un coût non négligeable au sein des industries de santé :

Tout d'abord, nous verrons ce qui doit être amélioré puis nous évaluerons la meilleure manière de procéder pour mettre en place ces améliorations.

La première voie d'amélioration serait de prendre en considération les avis des différents services impliqués et de maintenir une proximité avec les opérationnels afin d'apporter une vision plus globale et d'améliorer la collaboration avec les différents services.

En effet, inclure des services transversaux permet d'avoir beaucoup plus d'informations et d'avis que ce soit pour une déviation ou pour la mise en place d'actions correctives. De plus les actions correctives et déviations peuvent toucher tous les services, il est donc évident que leur donner des actions sans les avoir impliqués au préalable nuira à la collaboration interservices pour mener à bien l'action corrective globale par exemple.

La remise en question des actions correctives pour mettre en avant celles qui sont inadaptées représenterait une deuxième voie d'amélioration

Effectivement, c'est en prenant conscience que certaines actions sont inutiles ou mal ciblées que l'on va éviter la perte de temps ; permettant ainsi d'optimiser la méthode de recherche d'actions correctives pour justement diminuer à l'avenir les actions inadéquates.

Enfin réévaluer les différents besoins en termes de formation, documentation, indicateur, processus.

Les process, machines et méthodes évoluent, il est donc nécessaire de réaliser un état des lieux actuel pour le comparer au précédent et utiliser les déviations pour identifier les sujets sur lesquels il y a le plus de modification. A partir de cette étape des objectifs et donc actions peuvent être définis afin de pallier ces manques.

1. Hiérarchisation des solutions

Avant la mise en place d'un plan d'action il est capital d'évaluer les différentes solutions qui se présentent à l'aide d'une méthode permettant de :

- Lister et noter les solutions proposées réalisables.
- Définir des critères et une échelle de valeur permettant de coter les solutions proposées (faisabilité/cout/délai) afin de les hiérarchiser.

-Coter chaque solution selon une échelle de valeur établie.

-Totaliser les notes par solution.

Faire un listing des solutions tout en attribuant une côte à cette solution en fonction des critères définis. Chaque solution est alors cotée sur une valeur établie permettant de totaliser les notes par solution.

Figure 36: choix des solutions en fonction des côtes

Critères	Solutions			
	S1	S2	S3	S4
Efficacité	4	3	2	4
Durabilité	2	2	4	1
Faisabilité	2	2	4	1
Coût	3	1	3	3
Sécurité	3	2	4	1
Délai	2	4	3	2

Lorsque le choix de la solution la plus appropriée est accepté par les participants, il est nécessaire de définir un plan d'action afin de mener à l'ensemble des actions implémentant la solution.

Pour mettre en place ce plan d'action, 2 méthodologies sont fréquemment retrouvées, à savoir la méthode de GANTT et la méthode de PERT détaillées ci-dessous.

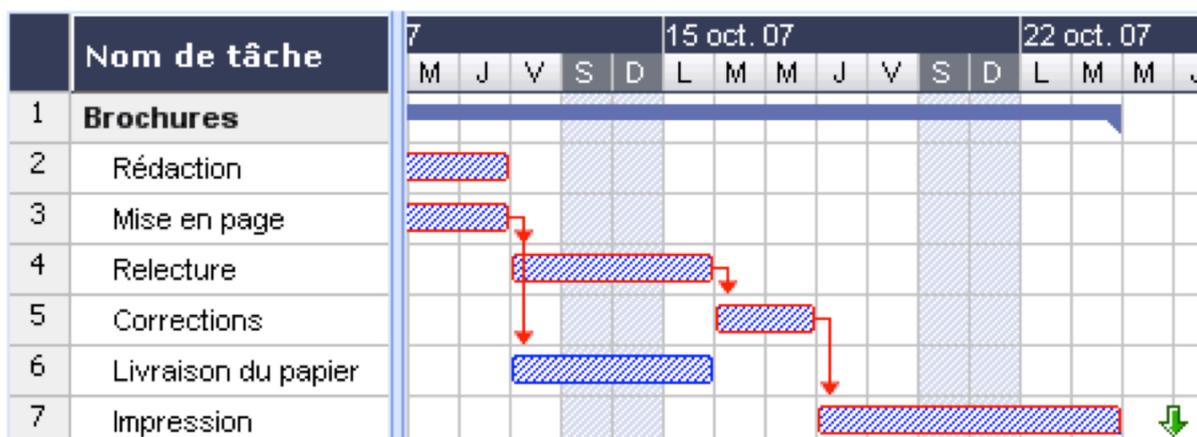
2. La méthode de GANTT :

L'Utilisation du diagramme de Gantt est souvent utilisé afin d'avoir un planning visuel de l'ensemble des activités et de mettre en relief les ressources nécessaires au bon déroulement du projet. De plus il permet d'indiquer la date de début et de fin de chaque tâche afin de mieux gérer le délai du projet dans son ensemble.

Pour utiliser cette méthode, il faut définir les actions à mener, les liens entre les actions puis déterminer ensuite les responsables et les délais.

L'utilisation d'un logiciel adapté nous permet de retrouver ce tableau :

Figure 37: illustration méthode de GANTT



Celui-ci illustre de manière très claire toutes les étapes dans le temps du projet et d'assurer un suivi précis.

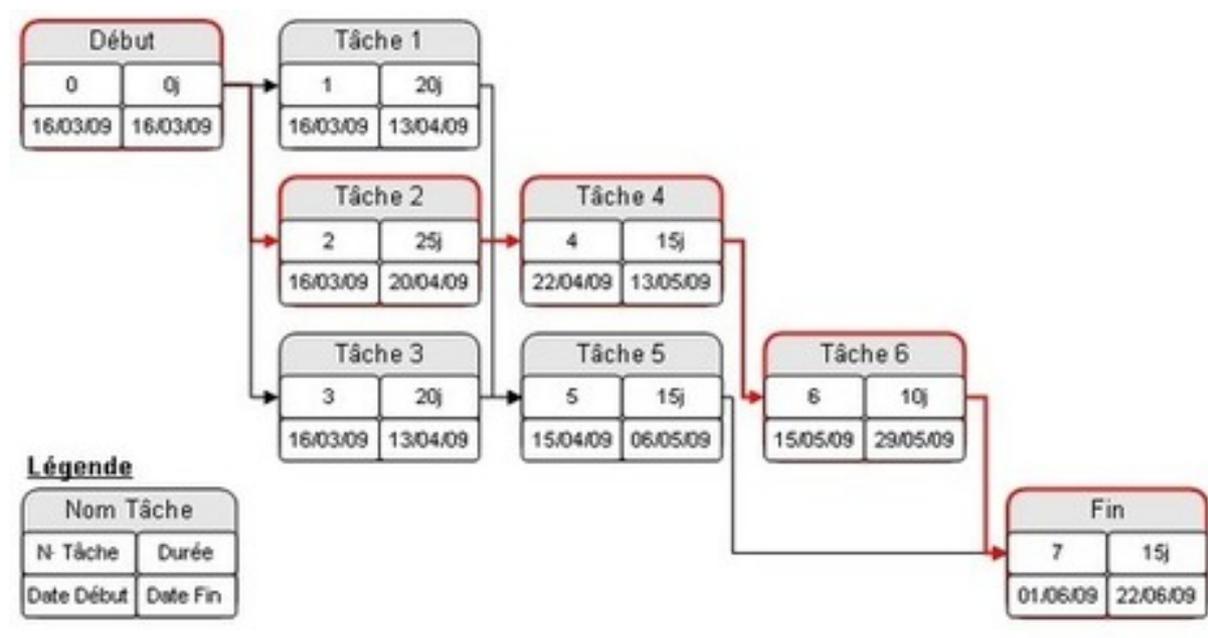
3. La méthode de PERT

La technique PERT, ou technique d'évaluation et de révision de Programme.

Elle consiste à mettre en ordre sous forme de réseau plusieurs tâches qui grâce à leurs dépendances et à leur chronologie permettent d'avoir un produit fini.

Pour cette méthode il faudra définir les tâches et les liens qu'elles ont entre elles en représentant par exemple les tâches par des rectangles et la dépendance des tâches par des flèches.

Figure 38: illustration de la méthode de PERT



4. Efficacité des actions

La mise en œuvre d'une démarche d'amélioration continue des process, constitue un élément essentiel de tout système qualité et s'accompagne nécessairement du déploiement d'outils de gestion de la qualité. Notamment par la mise en place d'indicateurs et de tableaux de bord qui constitue un outil de gestion précieux.

a. *Les indicateurs*

Un indicateur est un événement, un fait observable, mesurable et déterminé par un calcul qui identifie de façon qualitative ou quantitative une amélioration ou dégradation du comportement du procédé, processus soumis à examen.

A ce titre, l'indicateur qualité réside en une information choisie, associée à un phénomène et destiné à en observer les évolutions au regard d'objectifs qualité comme l'exprime la Norme NF X50 -171 intitulée "Qualité et management des indicateurs et tableaux de bord qualité".

Il peut exister 2 types d'indicateurs :

- Indicateur de processus : Se réfère à la qualité du produit et prestation, ce type d'indicateur indique une valeur à un moment donné et reflète la réalité. Généralement sa lecture se fait dans la durée, La propension à l'efficacité ou non résulte en effet du cumul de ces données.
- Indicateur de résultat : une mesure qui donne l'ensemble des activités à mettre en œuvre pour atteindre un objectif déterminé, sur une période déterminée. Indique le respect des processus existants :ex délais

Il faut chiffrer et dater les actions et définir des indicateurs cohérents permettant de valoriser et d'actualiser les actions entreprises. La présentation doit être la plus visuelle possible.

Un indicateur de délai permettrait de visualiser un retard sur le plan d'action. Les délais doivent être respectés car ils ont été décidés de manière objective et avec anticipation.

Les actions ne doivent pas avoir d'effets secondaires et les déviations (origine des actions) ne doivent plus montrer de récurrences. Cependant il faut vérifier que les actions prévues et leurs résultantes soient bien appliquées.

Ces indicateurs peuvent être situés au niveau de la production :

- le taux de produits rejetés ou bons du premier coup
- taux de deviations critiques
- Rendement par lot
- temps moyen de fabrication

et au contrôle qualité :

- nombre d'heures d'analyse et/ou réanalyse
- nombre d'erreurs labo/nombre de produits analysés
- % d'analyse rendu dans les delais.
- Nombre de reclamation clients /nombre de lot livrés

un niveau assurance qualité :

- taux de non cnformité critiques
- taux de reccurence des anomalies
- taux de demandes de changement rejetés ou traités jusqu'à la fin
- délais pour la réalisation des CAPA
- cout de non qualité
- conformité à la règlementation
- % des points avec remarques / total des point audités

Un bon indicateur se doit de regrouper les propriétés suivantes : simple, précis, fiable, mesurable, durable, réactif, adapté, exhaustif, significatif, independant, motivant. La revue des indicateurs constitue le sujet de revue périodique et entre complètement dans la démarche de l'amélioration continue.

b. *Tableau de bord*

Les tableaux de bord sont des supports informatifs présentant des informations synthétiques, qui doivent permettre d'évaluer la progression du projet et l'atteinte des objectifs à l'aide des indicateurs explicités précédemment

Le tableau de bord facilite le pilotage du projet ou des lots. Il favorise l'analyse des tendances permettant ainsi d'anticiper l'évolution du projet.

Cet outil est essentiel au chef de projet qui est à l'origine de la documentation du projet et qui doit s'en servir comme un instrument de contrôle et de prévisions, mais également comme support au comité de pilotage qui doit recevoir les tableaux de bord.

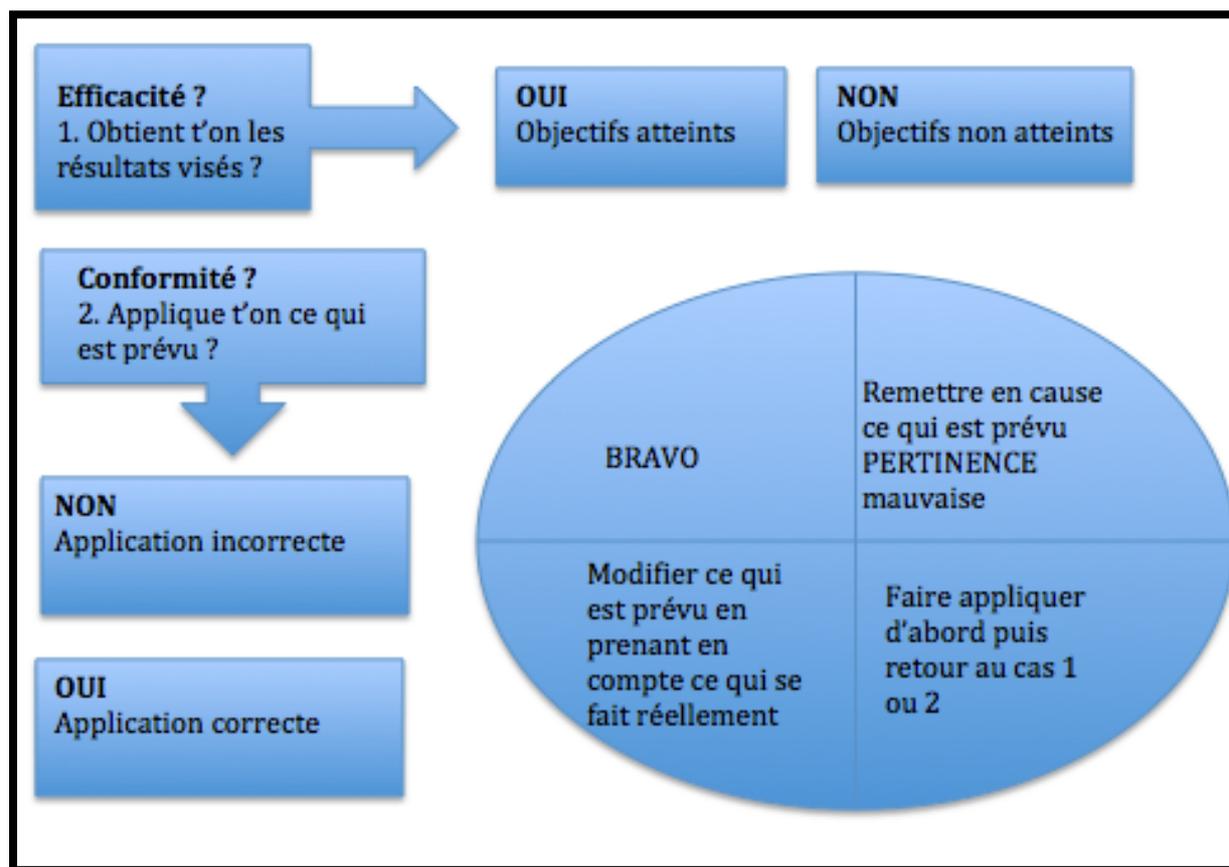
Il faut savoir que le plan d'action est valorisé par la mise en place de communication sur les résultats obtenus. Par communication on retrouve des formations, des présentations, des réunions d'information, newspaper d'entreprise.

Les résultats ne doivent donner lieu à aucune interprétation ni aucune équivoque

Ils doivent être compris de la même manière par tous.

Dans une démarche d'amélioration le tableau ci-dessous illustre un exemple des questions que le service qualité serait amené à se poser.

Figure 39: Exemple de démarche d'amélioration



Conclusion :

Dans le but de standardiser les « meilleures » pratiques, les managers qualité ont pour rôle d'assurer la diffusion des résultats des actions menées au sein de l'entreprise.

Ils vont aussi s'interroger sur le fait que les actions d'amélioration puissent être appliquées à d'autres situations similaires.

Possibilité de faire du « Benchmarking » ; base de donnée d'actions correctives, au niveau du service et du groupe voire de l'industrie pharmaceutique.

Le façonnier ayant une expérience multi produit, doit se réorganiser perpétuellement afin de tenir les délais et les campagnes commandés. Il doit devenir très réactif notamment en résolution de problème et mise en place de plan d'action. Le « benchmarking » apporte une plus-value en termes de temps et de réactivité.

B. PREVENIR LA NON QUALITE et ENTRER DANS LA BOUCLE D'AMELIORATION CONTINUE

1. Structurer la demarche et anticipé :

Diagnostic

La première partie consiste à établir un diagnostic afin de définir et suivre le niveau de qualité, en exploitant des indicateurs capables de détecter le plus tôt possible les problèmes de non qualité.

Il faut ensuite dérouler une analyse de risques pour savoir si des actions sont nécessaires. Celles-ci ne sont pas prises en compte de manière systématique.

Pour cette décision l'analyse de risques est couplée à la recherche des causes.

Traitement

La deuxième partie appelée traitement est la mise en place d'actions préventives et en parallèle le suivi et l'évaluation des autres actions entreprises.

Mettre en place un groupe de travail pluridisciplinaire constitué de volontaires (opérationnels et managers) et décider d'un animateur de groupe. Le but de cette démarche est de tendre vers le zéro défaut c'est à dire réduire la variabilité d'un processus.

Née il y a quelques années au sein des usines Motorola USA, la démarche appelée « Six Sigma » est une méthode de référence pour tendre vers ce zéro défaut.

2. Notion Six Sigma :

« On ne peut améliorer, que ce que l'on mesure » William Deming

Il faut bien comprendre que tout processus de production, manufacturier, est incapable de produire exactement le même résultat sur la durée puisqu'il existe des écarts entre la situation attendue et la situation réelle qui sont dus à la présence de variabilités des processus.

Un des principes de base de la méthode Six Sigma est la réduction de cette variabilité

Dans un premier temps, il s'agit de déterminer quelle valeur nominale il est souhaitable d'obtenir (la moyenne) et quelles limites de variation sont acceptables par rapport à cette valeur (intervalle de variation).

Ensuite, il faut fournir le plus grand nombre possible de produits sans défaut.

L'idéal est donc que le processus soit capable de fournir une valeur moyenne des produits ou des services égal ou très proche de la valeur nominale désirée.

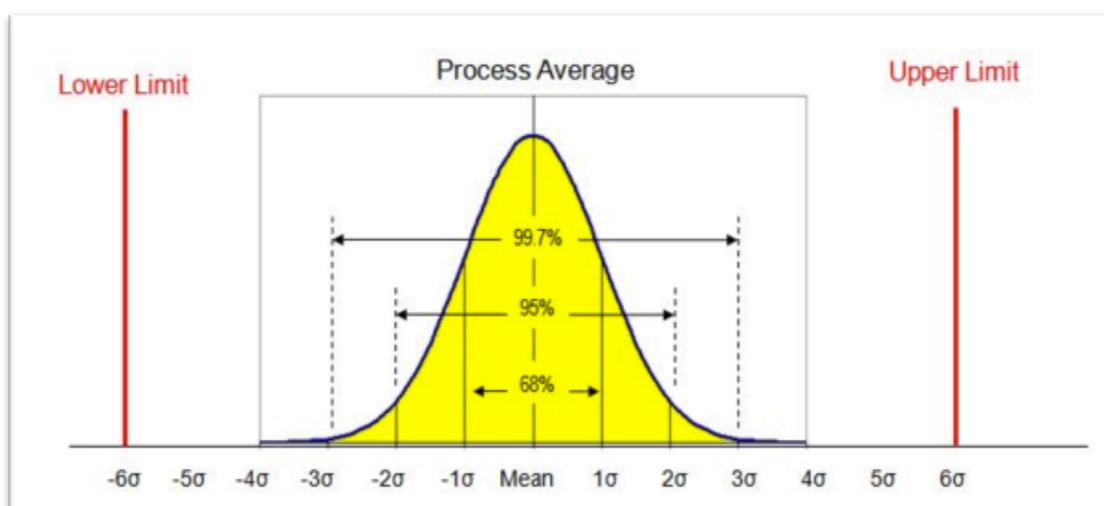
Cette notion fait intervenir une grandeur appelée écart type ou sigma (σ) mesurant la dispersion des produits autour de la moyenne. Plus celui-ci est faible, plus la production est homogène, avec des valeurs proches de la moyenne. Avoir des limites de tolérance à 6 sigmas de la moyenne assure un résultat proche du zéro défaut.

Une amélioration d'1 sigma équivaut à un grand bond en avant dans la qualité. Le passage de 3 à 6 sigmas génère une qualité 20 000 fois supérieure.

L'objectif final du Six Sigma n'est pas d'atteindre la perfection, mais un niveau acceptable par le client.

Ce tableau illustre les défauts avec les limites hautes et basses par rapport à la moyenne « mean » ainsi que la dispersion des Sigma ou écart type autour de celle-ci

Figure 40: Illustration six sigmas process



Afin de diminuer le sigma global d'un processus, la méthodologie va consister à travailler sur toutes les variables qui ont une influence sur le résultat final.

L'important est de disposer d'indicateurs là où on veut porter des améliorations.

La première étape consiste à définir correctement le projet afin de se focaliser sur un problème clairement identifié par rapport au client.

C'est-à-dire qu'il faut définir l'objet de l'étude, rechercher les données de référence et les valoriser, traduire l'impact sur les clients en terme de valeurs clés. Puis établir la cartographie des processus retenus et identifier les acteurs impliqués dans le processus.

La deuxième étape a pour but de décrire la situation actuelle par la mesure c'est-à-dire en recueillant les informations focalisées sur les données les plus pertinentes

afin de mesurer le résultat existant.

Puis il faut identifier les variables qui participent au processus, identifier les écarts, décrire précisément le ou les problèmes rencontrés. Pour cela les cartes de process ou les matrices causes effet sont de bons outils.

L'étape suivante est l'analyse des causes pour mettre en évidence les informations « cachées » afin lancer une analyse statistique.

Les causes racines doivent être formalisées par des données mesurables en utilisant des outils comme l'AMDEC (vu précédemment) ou les plans d'expériences.

Lorsque les analyses statistiques des causes racines sont réalisées il faut rechercher, valider et mettre en place les actions les plus efficaces, puis vérifier que celles-ci mises en œuvre réduisent les causes identifiées.

Enfin une évaluation des résultats obtenus permet de vérifier que les actions impliquées résolvent les problèmes rencontrés et que les résultats obtenus mettent en évidence les améliorations et font avancer vers un sigma plus proche de la moyenne visée.

Indissociable de la méthode six sigma, il s'agit d'un moyen mnémotechnique pour garder à l'esprit les étapes principales de la méthode, le DMAIC.

3. DMAIC

Le DMAIC se compose comme illustré sur la figure 38 :

- **Définir.** Dans cette étape, on pose le problème, puis on identifie sur quels produits se trouvent les défauts. Par la suite, il s'agit de sélectionner avec précision les défauts mesurables, en limitant le champ de travail et en fixant les objectifs;
- **Mesurer.** Il s'agit dans cette deuxième étape de collecter les informations disponibles à propos de la situation courante. Ces données collectées seront rassemblées et catégorisées;
- **Analyser.** Suite à l'étape de mesure, il s'agit d'étudier l'ampleur des défauts, rechercher les causes probables de ces derniers, émettre des hypothèses et faire des analyses quantitatives des données grâce à des outils mathématiques et statistiques;
- **Améliorer.** La phase de l'amélioration consiste à rechercher, proposer et faire appliquer des solutions adaptées pour chaque situation. Il s'agit de trouver une ou plusieurs solutions appropriées pour chacune des causes des défauts;
- **Contrôler.** Une fois que l'entreprise a mis en place les solutions dégagées, il ne reste qu'à suivre l'évolution de la nouvelle situation, analyser les résultats et mesurer l'efficacité des solutions appliquées.

HARRY M., SCHROEDER R., « De nouvelles mesures apportent de nouvelles données, de nouvelles données apportent de nouvelles connaissances, de nouvelles connaissances apportent de nouvelles croyances et de nouvelles croyances apportent de nouvelles valeurs ».

Figure 41: DMAIC illustré

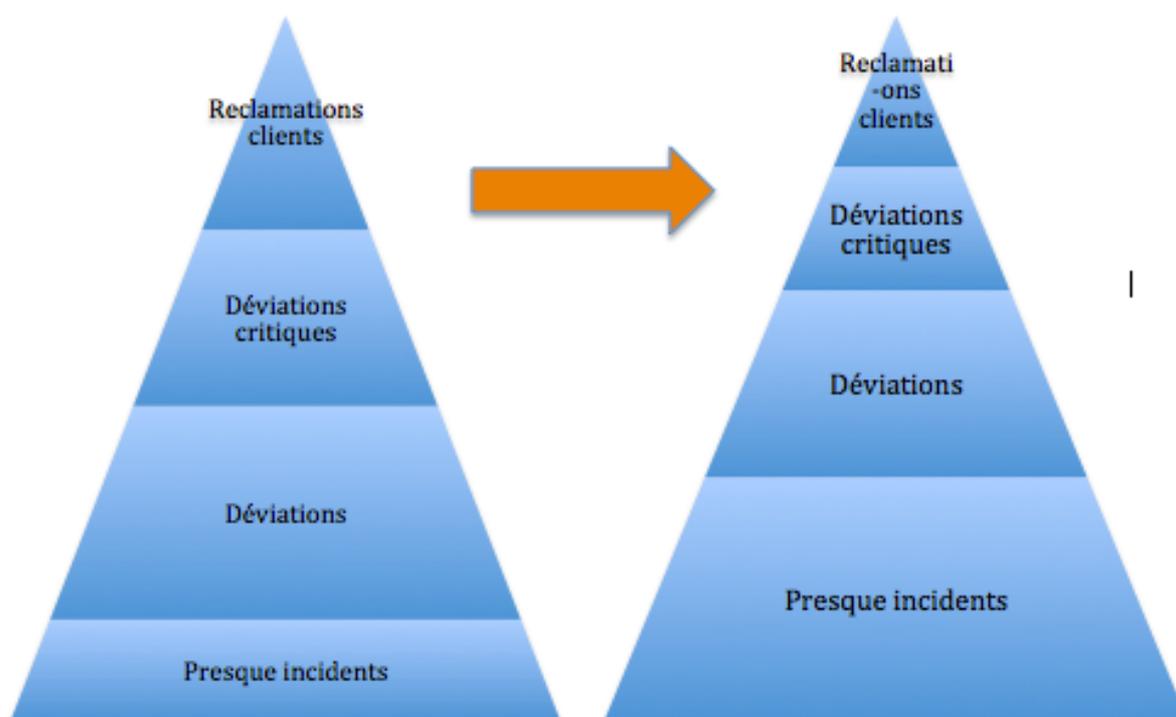


4. Identifier et traiter les presque incident et éviter les pieges.

Le but est de diminuer le nombre de réclamations clients et de déviations critiques en responsabilisant le personnel. Des remontés de presque incident issus de la production par exemple permettant d'alerter d'un incident avant même que celui-ci n'arrive.

Par ex un opérateur évoquant le fait qu'il a FAILLI étiqueter la boîte B avec l'étiquette de la boîte A va insérer suite à l'identification d'un risque possible dans la boîte A une idée un papier expliquant le risque potentiel et proposant une solution telle que mettre des rangements différents pour les étiquettes A et B.

Figure 42: Pyramide des presque incident



Un des plus gros pièges à éviter consiste d'abord à évacuer les actions liées au correctif avant de pouvoir entamer le préventif.

Il faut aussi prêter attention à ce que le calendrier ne soit pas irréaliste, les emplois du temps pas non plus trop encombrés, et ne pas sous-estimer les moyens nécessaires.

Avoir connaissance de ce qui a déjà été fait et définir un but et ses objectifs.

Implication de l'équipe :

Il s'agit ici d'adopter une démarche dynamique et valorisante mais cela n'est possible que si l'ensemble des collaborateurs est concerné et qu'un plan d'action est défini ; C'est ce qui va donner un moteur à la démarche d'amélioration.

Au sein de l'équipe il faut mettre en place une relation gagnant/gagnant et une attitude positive afin d'inculquer les notions de confiance mutuelle et de communication.

La communication représente une des parties les plus importantes puisque c'est la communication qui va motiver et responsabiliser l'équipe tout en les éduquant sur les processus déjà existant et ceux qui n'ont pas fonctionnés.

La communication peut être décomposée en 4 paliers ; on retrouve au premier le « faire savoir » puis le « faire comprendre » pour ensuite « faire adhérer » et dans la finalité « faire contribuer ».

L'équipe doit être, pour une implication totale, sensibilisée formée et responsabilisée afin d'assurer la bonne compréhension des objectifs.

La culture de l'erreur doit progressivement être orientée vers une approche positive, qui favorise une analyse collective des incidents. En effet il faut modifier la façon de percevoir les erreurs et ainsi inciter à dire les erreurs

« si vous fermez la porte à toutes les erreurs, la vérité restera dehors » Tagore

C. Amélioration continue au quotidien

KAIZEN, PDCA et 5S sont couramment utilisés pour entrer dans une philosophie qualité et la faire vivre de manière formatrice aux différents collaborateurs. Ces méthodes sont aussi utiles sur le plan professionnel que personnel.

1. KAIZEN

Kaizen ou continuous improvement : vient du Japonais « amélioration »

Il s'agit d'un processus de résolution de problèmes et un état d'esprit visant à faire d'un problème une opportunité d'amélioration.

Abandonner les idées fixes, refuser l'état actuel des choses

Au lieu d'expliquer ce que l'on ne peut pas faire, réfléchir comment faire.

Réaliser aussitôt les bonnes propositions d'amélioration.

Ne pas chercher la perfection.

Corriger l'erreur immédiatement.

Trouver des idées dans la difficulté.

Chercher la cause réelle, respecter les 5 WHY et chercher ensuite la solution

Prendre en compte les idées de 10 personnes au lieu d'attendre l'idée géniale d'un seul.

Essayer et ensuite valider.

Considérer l'amélioration comme étant infinie.

2. PDCA

Cette méthode comporte quatre étapes, chacune entraînant l'autre, et vise à établir un cercle vertueux en capitalisant sur les connaissances acquises. Sa mise en place doit permettre d'améliorer sans cesse la qualité d'un produit, d'un service, d'une organisation

Plan

Planifier et préparer le travail à effectuer. Etablir les objectifs, définir les tâches à exécuter.

Do

Faire, réaliser. Exécuter les tâches prévues. Il peut être intéressant de limiter l'ampleur et la portée des tâches à exécuter afin de disposer d'un meilleur contrôle (processus répétitif).

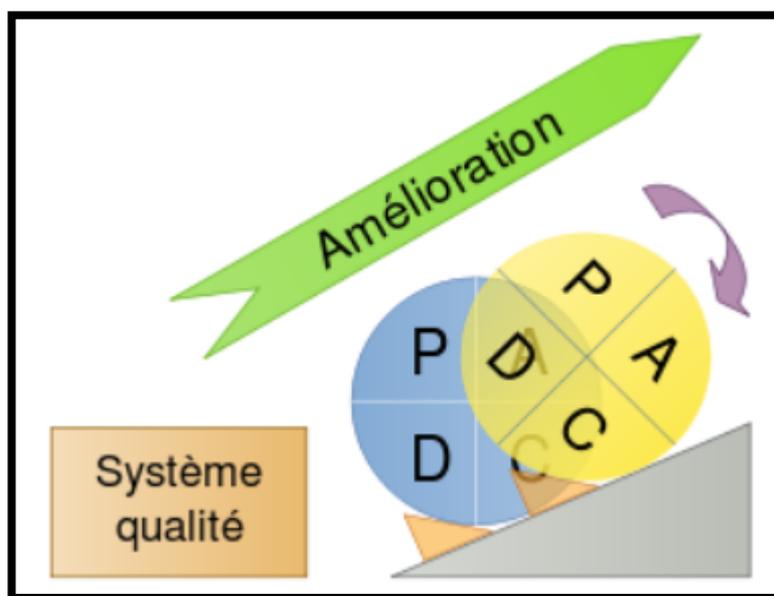
Act

Agir, corriger, prendre les décisions qui s'imposent. Identifier les causes des dérives entre le réalisé et l'attendu. Identifier les nouveaux points d'intervention, redéfinir les processus si nécessaire.

Check

Vérifier les résultats. Mesurer et comparer avec les prévisions.

Figure 43: Principe PDCA



Si chaque étape est bien respectée et conduite, ce déroulement empêche la roue illustrée figure 43 de redescendre grâce au retour d'expériences, à un système d'audits réguliers ou à un système documentaire qui capitalise les bonnes pratiques et les décisions.

Méthode 5S

Le 5S est une méthode visant à créer et maintenir un environnement de travail organisé, propre, sécurisé et performant.

Outil qualité d'amélioration continue importé du Japon, permettant d'optimiser l'organisation et l'efficacité d'un poste de travail, d'un service, d'une entreprise. Il est basé sur la participation du personnel qui prend en charge et organise son espace de travail. C'est un outil essentiel pour amorcer une démarche de Qualité Totale (TQM). Le nom "5 S" vient des initiales des mots clés de la méthode :

- Seiri / Débarrasser (éliminer ce qui est inutile) :

L'objectif est de débarrasser l'espace de travail de toutes choses inutiles et de classer les éléments restants en fonction de leur utilisation.

- Seiton / Ranger (classer, ordonner ce qui est utile), : permet à la personne travaillant au poste de gagner du temps grâce à un rangement bien organisé et visuel avec une codification des emplacements compréhensibles par tous.

- Seiso / Nettoyer (tenir propre les outils, les équipements, l'atelier ...),
L'objectif est de nettoyer son poste de travail afin de mettre en évidence les pannes possibles ou l'inspection d'une machine.

- Seiketsu / Organiser (établir et formaliser des règles),

Cette étape vise à pérenniser les actions menées en amont pour améliorer l'environnement de travail en créant des standards.

- Shitsuke/ Maintenir la rigueur (respecter les règles).

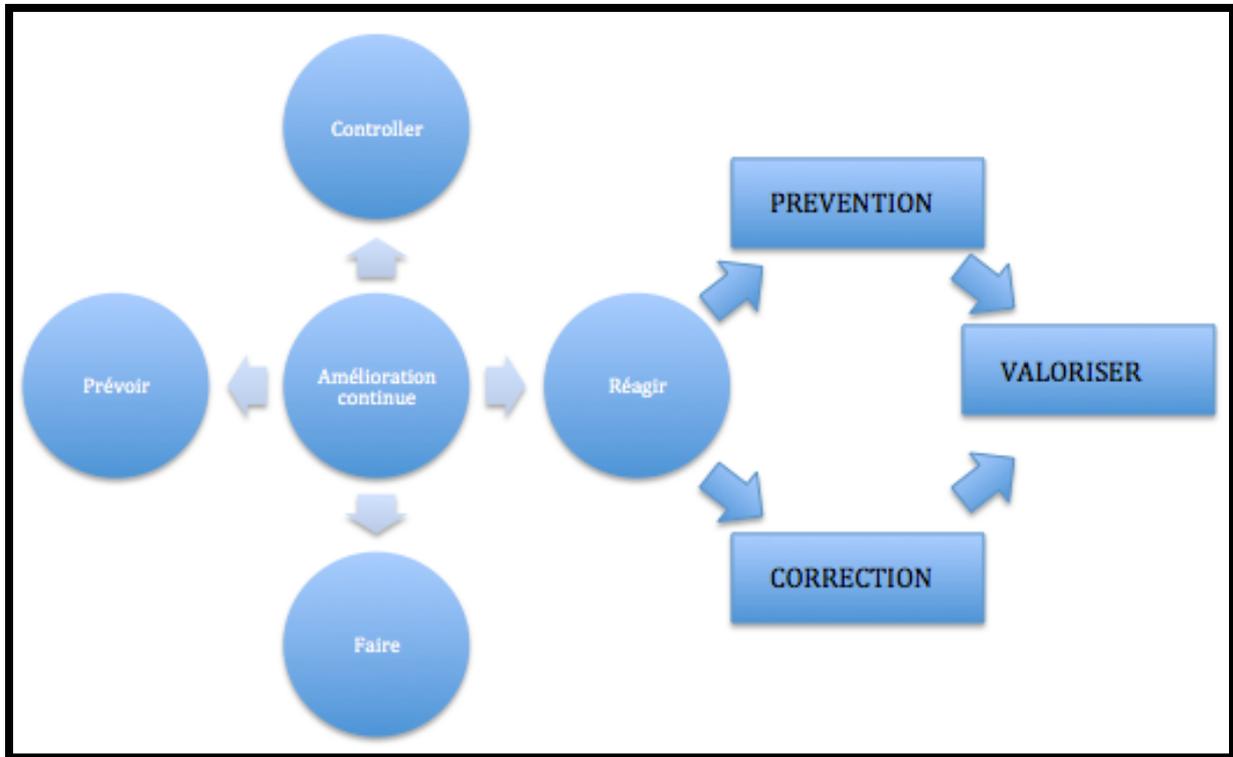
Gagner les esprits pour installer un changement durable ainsi que des bonnes habitudes de travail. En réalité cette étape n'est jamais terminée.

Cette méthode :

- Améliore la productivité, l'efficacité et la qualité,
- Diminue les pannes (gravité/fréquence),
- Réduit les pertes de temps (recherche d'un outil ...),
- Contribue à l'implication et à la motivation du personnel,
- Inspire confiance et donne une bonne image de l'entreprise,
- Libère de l'espace de travail inutilement utilisé,
- Améliore la sécurité au travail, réduit les risques de pollution et permet au personnel d'avoir une meilleure qualité de vie au travail.

V. Conclusion

Figure 44: Valorisation de l'amélioration continue



Les grands laboratoires n'hésitent plus à faire produire leurs médicaments à des sous-traitants afin d'améliorer leur compétitivité. Ces sous-traitants doivent charger leurs usines afin de maintenir des coûts de fabrication compétitifs et de générer des ressources pour continuer de se développer.

Malgré la charge des usines et pour maintenir un bon taux de satisfaction client, le sous-traitant doit assurer la bonne qualité de tous les produits délivrés aux clients et aux patients.

Pour ce faire, le médicament est produit selon les exigences réglementaires en vigueur et de bonne qualité. Cette notion de qualité est primordiale et doit être présente à toutes les étapes de la vie des médicaments. Elle regroupe ainsi toutes les mesures prises pour garantir qu'un médicament est sûr, efficace et de qualité.

Or il est très difficile d'anticiper tout ce qu'il peut se passer lors de la production d'un produit pharmaceutique.

Des systèmes et des méthodologies qualité ont donc été mis en place afin de garder sous contrôle la qualité du produit

Dans ces systèmes on retrouve l'analyse de risques et le système AMDEC permettant d'identifier les risques liés à un process et de les hiérarchiser en fonction de leurs criticités, mais aussi le système de déviation permettant de remonter tout écart avec les BPF, les procédures, les rendements...

En effet lors d'un écart ou dysfonctionnement il est indispensable d'approfondir les impacts qualité que cet écart peut avoir et de rechercher la cause racine afin de mettre en place des actions ciblées pour résoudre le problème et empêcher sa récurrence.

Du fait de la charge des usines, les déviations sont nombreuses, ainsi il convient de les hiérarchiser afin de traiter au plus vite celles ayant un réel impact sur la qualité du produit.

D'autre part des outils qualité ont été mis en place afin d'uniformiser et d'améliorer le traitement des déviations, comme les 5 pourquoi ou les 5 M.

Le cas pratique démontre clairement que le système de gestion des déviations est sujet à des voies d'amélioration, comme la modification du seuil de déclenchement des actions correctives et préventives, afin de traiter et d'approfondir au mieux les déviations les plus importantes. Cette discrimination permet de pallier le manque de temps et d'effectifs pour intervenir sur les déviations de manière plus efficace.

En parallèle il est nécessaire de mettre en place des démarches proactives afin d'anticiper les écarts possibles et de vérifier l'efficacité des actions mises en place pour finalement améliorer de manière continue la qualité de tout process.

Actuellement les certifications six sigma sont très demandées dans les entreprises de production car elles donnent une méthodologie pour la mise en place de l'amélioration continue et permet de quantifier les améliorations vis-à-vis de la qualité du produit.

En conclusion, les méthodologies, systèmes, outils qualités sont des alliés majeurs pour l'amélioration continue des process et représente des bases solides pour diminuer les coûts liés à la non qualité et optimiser l'image de la société qui sont, chez le sous-traitant, les deux points essentiels.

Référence bibliographique

Document de formation Qualité Delpharm, 2014

Document de formation Deviation GSK, 2016

Document de formation Deviation Celgene, 2018

Site Internet de qualité pharmaceutique, le 29/09/2018 :

- <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-iec:17025:ed-2:v2:fr>

Site Internet de l'ANSM, le 26/09/2016 :

- <https://www.ansm.sante.fr/content/download/108495/.../1/.../Guide-BPF-Aout2017.pdf>

Site Internet de qualité pharmaceutique, le 19/03/2016 :

- <https://www.qualite.qc.ca/centre-des-connaissances/fiches-outils-detaillees/HACCP-Analyse-des-risques-et-maitrise-des-points-critiques/introduction>.

Site Internet de Wikipédia, article le 24/03/2016 :

- <http://www.wikilean.com/Articles/Kaizen/1-La-resolution-de-problemes-20-articles/2-Le-5-pourquoi#sthash.fhSsdXKX.dpuf> »
- <http://www.wikilean.com/Articles/Kaizen/3-Le-Total-Quality-Management-12-articles>

Site Internet de Manager-GO !, le 19/03/2016, disponible :

- <https://www.manager-go.com/gestion-de-projet/dossiers-methodes/ishikawa-5m>

Site Internet de SCRIBD, le 15/02/2016 :

- <https://fr.scribd.com/doc/54319566/Definition-d-un-Indicateur-qualite>

Site Internet de publication, le 28/11/2015 :

- [http://www.thesameinnovation.com/Publi/Fichier/Dossier%206%20sigma%20\(57\).pdf](http://www.thesameinnovation.com/Publi/Fichier/Dossier%206%20sigma%20(57).pdf)

Site Internet de l'ICH, Dernière consultation le 19/03/2016, Disponible :

- <https://www.ich.org/home.html>

Delpharm Lille, Procédure interne :

- « Gestion des notification qualité », Septembre 2015.
- « La gestion des risques qualité », Septembre 2015.
- « Bonnes pratiques documentaires », Septembre 2015.
- « Procédure CAPA », Septembre 2015.

Formation CEFIRA de (DATE)

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2018/2019

Nom : MICHEL
Prénom : DAVID

Titre du mémoire / thèse :

**ANALYSE ET GESTION DES DEVIATIONS QUALITE SUR UN SITE DE
PRODUCTION D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE DE FACONNAGE**

Mots-clés :

**Qualité ; Déviation ; analyse de risques ; actions correctives et préventives ;
Prévention de la non qualité ; Amélioration continue.**

Résumé :

Les grands laboratoires n'hésitent plus à faire produire leurs médicaments à des sous-traitants afin d'améliorer leur compétitivité. Pour ce faire, le médicament est produit selon les exigences réglementaires en vigueur et de bonne qualité. Cette notion de qualité est primordiale et doit être présente à toutes les étapes de la vie des médicaments. Des systèmes et des méthodologies qualité ont donc été mis en place afin de garder sous contrôle la qualité du produit.

Dans ces systèmes on retrouve l'analyse de risques et le système AMDEC permettant d'identifier les risques liés à un process et de les hiérarchiser en fonction de leurs criticités, mais aussi le système de déviation permettant de remonter tout écart.

Les méthodologies, systèmes, outils qualités sont des alliés majeurs pour l'amélioration continue des process et représente des bases solides pour diminuer les coûts liés à la non qualité et optimiser l'image de la société qui sont, chez le sous-traitant, les deux points essentiels.

Membres du jury :

Président :

Bertrand DECAUDIN,

Doyen, Faculté de Pharmacie Lille

Assesseur :

Juergen SIEPMANN,

Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie Lille

Membres Extérieurs :

Anne-Lise WAUTELET,

Responsable Assurance Qualité et Systèmes, Delpharm Lille

