

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

**Soutenu le 3 juin 2020**

**Par Mme SADOK Sophia Victoria**

**Titre**

**Gestion et prise en charge des réclamations clients sur un site de production de  
l'industrie pharmaceutique**

**Membres du jury :**

**Président** : Mr KARROUT Youness, Maître de Conférences en Pharmacotechnie Industrielle, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Directeur, conseiller de thèse** : Mme HAMOUDI Mounira, Maître de Conférences en Pharmacotechnie Industrielle, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Assesseur(s)** : Mr BOULEY Jérôme, Pharmacien Assurance Qualité.



## Faculté de Pharmacie 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	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
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.	SERGHERAERT	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

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
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

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	HAMOUDI	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

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

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

### Professeur Associé - mi-temps

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

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

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

### AHU

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

## Remerciements

Je remercie Monsieur KARROUT de me faire l'honneur d'être le président de mon jury de thèse. Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté les conditions particulières de soutenance qu'il nous faut suivre en cette période.

Je remercie Madame HAMOUDI d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Je vous remercie particulièrement pour vos conseils, votre disponibilité et votre travail qui m'ont permis de réaliser cette thèse.

Je remercie Jérôme BOULEY d'accepter avec enthousiasme de faire partie de mon jury. Je te remercie d'avoir encouragé, orienté ce travail et d'avoir partagé avec moi tes idées et tes connaissances durant ma dernière année d'étude.

A ma famille.

Je remercie ma mère pour ses relectures et son soutien indéfectible durant ce travail mais aussi pour m'avoir supportée et soutenue durant toutes mes études et pour être depuis toujours mon pilier.

Je remercie mon père d'avoir inspiré mes ambitions universitaires et d'avoir toujours encouragé mes choix.

Je remercie mon frère d'être depuis toujours un compagnon de vie fidèle. Je le remercie aussi de toujours être présent pour moi. Je remercie ma sœur pour son amour et sa confiance depuis sa naissance.

Je remercie Pierre-Paul pour son écoute, son soutien et tous ses encouragements particulièrement durant ces mois de travail sur ma thèse.

A mes amies.

Je remercie Gwenaëlle et Sofia de me donner une grande place dans leur vie ainsi que Charlotte et Pauline d'être mes amies depuis 10 ans.

Je remercie Agathe, Alexia, Alice, Cindy, Constance, Giusi, Justine, Mathilde, Margaux, Ludivine, Sandy pour tous les moments inoubliables qui ont rendu ces années universitaires si joyeuses.

Je remercie Rebecca et Sophie d'avoir partagé avec moi leur expérience des réclamations clients et pour cette agréable année passée ensemble.



## Liste des abréviations

**AFNOR** : Association Française de Normalisation.

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé.

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication.

**CAPA** : Actions Correctives et/ou Préventives (en anglais, Corrective and/or Preventive Actions).

**CSP** : Code de Santé Publique.

**FDA** : Administration américaine des produits Alimentaires et Médicamenteux (en anglais, Food and Drug Administration).

**GMP** : Bonnes Pratiques de Fabrication (en anglais, Good Manufacturing Practices).

**ICH** : Le Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH, pour The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, en anglais)

**ISO** : Organisation internationale de normalisation (en anglais, International Organisation for Standardization).

**SMQ** : Système de Management de la Qualité.

## Tables des matières

<b>Introduction .....</b>	<b>14</b>
<b>1. Partie I : Définitions et cadre réglementaire autour des réclamations clients dans l'industrie pharmaceutique.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1. Définitions .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2. Référentiels réglementaires des réclamations clients.....</b>	<b>18</b>
1.2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication .....	18
1.2.2. Normes de l'Organisation Internationale de Standardisation .....	21
1.2.3. Lignes directrices du Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain.....	23
<b>1.3. Outils qualité .....</b>	<b>23</b>
1.3.1. QQQQCCP .....	24
1.3.2. Brainstorming .....	26
1.3.3. Méthode des 5M.....	27
1.3.4. Méthode des 5 pourquoi.....	28
<b>2. Partie II : Présentation d'un processus dédié aux réclamations clients sur un site de production donné.....</b>	<b>29</b>
<b>2.1. Origine des réclamations.....</b>	<b>29</b>
<b>2.2. Réception des réclamations clients.....</b>	<b>30</b>
2.2.1. Au niveau des filiales.....	31
2.2.2. Au niveau du site de production .....	31
<b>2.3. Enregistrement, classification et évaluation des réclamations clients..</b>	<b>32</b>
<b>2.4. Investigation des réclamations clients.....</b>	<b>39</b>
2.4.1. Eléments pertinents.....	39
2.4.2. Analyse de l'échantillon client .....	41
2.4.3. Investigation et analyse des causes racines .....	43
<b>2.5. Mise en place d'un plan d'action.....</b>	<b>43</b>
<b>2.6. Catégorisation finale des réclamations clients .....</b>	<b>44</b>
<b>2.7. Rapport et clôture de la réclamation client.....</b>	<b>45</b>
<b>3. Partie III : Présentation d'un cas pratique de réclamations clients et du traitement d'une récurrence confirmée sur un site de production .....</b>	<b>47</b>

<b>3.1. Présentation d'un exemple pratique de réclamation client : découverte d'un écrou dans un blister scellé.....</b>	<b>47</b>
3.1.1. Réception de la réclamation.....	47
3.1.1.1. Description de la réclamation.....	47
3.1.1.2. Description du produit concerné.....	47
3.1.1.3. Description en provenance du réclamant.....	48
3.1.2. Enregistrement et évaluation de la réclamation étudiée.....	48
3.1.3. Investigation initiale.....	50
3.1.3.1. Élément appartenant au processus.....	50
3.1.3.2. Revue du dossier de lot.....	51
3.1.3.3. Revue de l'échantillothèque.....	52
3.1.3.4. Analyse de l'échantillon client.....	52
3.1.3.5. Analyse des causes racines.....	53
3.1.4. Mise en place d'un plan d'action.....	54
<b>3.2. Mise en évidence et prise en charge d'une récurrence.....</b>	<b>56</b>
3.2.1. Cas d'une récurrence confirmée sur le site de production.....	56
3.2.1.1. Description du défaut étudié.....	56
3.2.1.2. Etat des lieux.....	57
3.2.2. Evaluation du risque.....	57
3.2.3. Investigation initiale.....	58
3.2.4. Investigation globale pluridisciplinaire.....	62
3.2.5. Mise en place d'un plan d'action.....	67
<b>Conclusion.....</b>	<b>69</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>70</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>72</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Représentation du QQQQCCP (35). .....	24
<b>Figure 2</b> : Schéma représentatif du Diagramme d'Ishikawa (32). .....	27
<b>Figure 3</b> : Représentation du flux des réclamations clients.....	29
<b>Figure 4</b> : Représentation du flux de prise en charge de réclamations clients sur un site de production. ....	30
<b>Figure 5</b> : Schéma représentatif d'un médicament sous forme de seringue auto-injectable concerné par la réclamation client étudiée (photographie personnelle réalisée afin d'étayer ce travail de thèse). .....	47
<b>Figure 6</b> : Photographie de l'échantillon client suite à la réclamation reçue de Chine (photographie personnelle réalisée afin d'étayer ce travail de thèse).....	53
<b>Figure 7</b> : Photographie de la dépose seringue dans les blisters avant scellage (photographie personnelle réalisée afin d'étayer ce travail de thèse).....	54
<b>Figure 8</b> : Représentation d'un écrou frein (Photographie A) et de sa mise en place sur la dépose seringue (Photographie B) (photographies personnelles présentées pour étayer ce travail de thèse).....	55
<b>Figure 9</b> : Représentation d'une collerette de seringue cassée (photographies personnelles présentées pour étayer ce travail de thèse). .....	64
<b>Figure 10</b> : Schéma de la ligne de conditionnement impactée par la récurrence. ....	64
<b>Figure 11</b> : Représentation des éléments impliqués dans la récurrence (photographies personnelles présentées uniquement pour étayer ce travail de thèse). .....	66

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : « QQQCCP » appliqué aux réclamations clients.....	25
<b>Tableau 2</b> : « 5 pourquoi » : exemple d'une seringue avec une tige dissociée.....	28
<b>Tableau 3</b> : Classification et cotation de la sévérité des réclamations clients.....	35
<b>Tableau 4</b> : Classification et cotation de la probabilité d'occurrence des réclamations clients.....	36
<b>Tableau 5</b> : Classification et cotation du niveau de risque sécurité des réclamations clients.....	37
<b>Tableau 6</b> : Classification et cotation de la capacité de détection des réclamations clients.....	38
<b>Tableau 7</b> : Catégorisation finale de la réclamation client.....	39
<b>Tableau 8</b> : Evaluation du risque de la réclamation « écrou dans un blister scellé »....	50
<b>Tableau 9</b> : « 5 pourquoi » relatif au cas « découverte d'un écrou dans un blister scellé ».....	53
<b>Tableau 10</b> : Evaluation du risque de la récurrence étudiée.....	58

## Introduction

L'industrie pharmaceutique a un rôle essentiel dans la Santé Publique et se doit d'assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments qu'elle produit. A ce titre, il lui faut respecter les exigences des autorités de santé et mettre en place un système de qualité pharmaceutique approprié comme exigé dans les référentiels opposables. La mise en place de ce système permet de maintenir le niveau de qualité requis et d'améliorer de façon continue le processus mis en place.

Le système de qualité pharmaceutique comprend, à ce titre, la gestion et la prise en charge des réclamations clients. Ces réclamations permettent au site de production et à l'industrie pharmaceutique d'obtenir un retour sur sa fabrication. Les réclamations clients devront être analysées et investiguées dans le but d'identifier une éventuelle défaillance dans ce système et de mettre en place des actions d'amélioration continue et plus particulièrement en cas de récurrence confirmée sur un défaut qualité.

Ce travail de thèse prend en exemple un site de production particulier d'une industrie pharmaceutique donnée. Dans un souci de confidentialité, l'industrie pharmaceutique concernée ne peut pas être dévoilée.

Ce manuscrit s'articule en *trois parties*.

La *première partie* a pour objectif de donner des définitions clés de la qualité et des réclamations clients. Ce qui permettra aussi de présenter les exigences réglementaires appliquées aux réclamations clients qu'un site de production doit mettre en place.

Dans la *seconde partie*, le processus de gestion et de prise en charge des réclamations clients mis en place au sein du site de production concerné est présenté ainsi que les analyses intégrées à celui-ci.

Enfin, la *troisième partie* présente deux exemples d'applications de ce processus au travers d'un cas de réclamations clients et d'un autre cas de récurrence confirmée. Ces exemples sont détaillés et permettent au lecteur de se plonger dans les réclamations clients. Le lecteur obtient ainsi une vision pratique de la réalisation d'une investigation tout en entrant au plus proche du produit sur un site de production de l'industrie pharmaceutique.

# **1. Partie I : Définitions et cadre réglementaire autour des réclamations clients dans l'industrie pharmaceutique**

## **1.1. Définitions**

Les industries pharmaceutiques doivent obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour être autorisées à commercialiser un médicament. Cette AMM devra ensuite être suivie afin d'assurer la fabrication d'un produit adapté à son usage et ne devant pas exposer à un risque remettant en cause sa sécurité, sa qualité ou son efficacité (1).

### **Qualité**

La qualité se définit selon la norme NF 50-120 comme « *l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites.* » (2).

L'industrie pharmaceutique se doit de suivre les exigences décrites par les Bonnes Pratiques de Fabrication européennes (BPF) (3) ou Current Good Manufacturing Practices(cGMP) aux USA (4) afin d'assurer la mise à disposition pour les patients de médicaments de qualité.

Concernant les médicaments, la définition de la qualité peut être précisée selon celle donnée par la Pharmaceutical Manufacturers Association aux USA, précisant que « *La qualité des médicaments et produits apparentés est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité, l'acceptabilité du produit.* »(5).

De plus, l'American Pharmaceutical Association donne en 1969 la désignation de la qualité appliquée à un médicament comme exigeant (5):

- « *Qu'il contienne la quantité de chaque principe actif, inscrite sur l'étiquette, dans les limites applicables de ses spécifications ;*
- *Qu'il contienne cette quantité dans chaque dose unitaire ;*
- *Qu'il soit exempt de substances étrangères ;*
- *Qu'il maintienne son dosage, sa disponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à utilisation ;*
- *Qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière biodisponibilité.»*

L'industrie pharmaceutique doit aussi assurer sa reproductibilité notamment par la mise en place d'un système qualité efficace respectant les caractéristiques du médicament renseigné dans son dossier d'AMM.

Ce dossier regroupe les données d'efficacité et de sécurité du médicament ainsi que les contrôles mis en place par le fabricant pour s'assurer de la qualité du médicament.

### **Système qualité pharmaceutique**

Afin d'assurer la qualité des médicaments produits au sein de leurs structures, les industries pharmaceutiques se doivent d'assurer une surveillance de ces derniers tout le long de leur cycle de vie. Pour cela, elles mettent en place un système qualité pharmaceutique selon les exigences des autorités réglementaires. En effet, les BPF décrivent les exigences concernant ce système dans la partie I, chapitre 1 intitulée « Système de Qualité Pharmaceutique ». Les industries disposent aussi de modèles de système fournis notamment par la ligne directrice ICH Q10 (7). Il s'agit d'une recommandation fournie par le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH, pour The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, en anglais) décrivant un modèle global de système qualité pharmaceutique efficace, basé sur les concepts qualité de l'organisation internationale de normalisation (International Standardisation Organisation : ISO) qui inclut les exigences des BPF (8).

Il s'agit d'un système de management pour diriger et contrôler une entreprise pharmaceutique en matière de qualité (9). Ce système regroupe l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés (10). Il est efficace et destiné à améliorer la qualité et la disponibilité des médicaments à travers le monde dans l'intérêt de la Santé Publique. La mise en place de ce système a pour objectif de faciliter l'innovation et l'amélioration continue tout au long du cycle de vie du produit (7).

Les réclamations clients y ont ainsi une place importante. En effet, elles reflètent la qualité des médicaments sur le marché et permettent aux industries d'identifier d'éventuelles dérives et des améliorations à apporter de façon continue à leurs processus intégrés au système qualité pharmaceutique.



Il s'agit d'un système de surveillance de la performance du procédé de fabrication et de la qualité du produit qui doit être mis en place par les entreprises pharmaceutiques afin d'assurer le maintien de la maîtrise du système qualité et d'identifier les améliorations à apporter (7).

Ce système intègre les réclamations en provenance du marché comme indicateur puisqu'il doit « *prendre en compte l'ensemble des retours faits sur la qualité des produits, qu'ils soient internes ou externes à l'entreprise (par exemple les réclamations clients)* » (7).

De plus, les entreprises pharmaceutiques doivent élaborer un système d'Actions Correctives et/ou Préventives (ou CAPA, en anglais). Selon la norme ISO 9000 : 2015 (9), une *action corrective* vise à supprimer la cause de l'anomalie afin d'en empêcher une récurrence et une *action préventive* permet d'empêcher l'occurrence d'une anomalie.

Ces actions font suite à des investigations notamment des réclamations et cela en adoptant « *une approche structurée du processus d'investigation* » afin « *de déterminer l'origine des causes* ». Enfin, le niveau du risque de la réclamation devra être reflété par « *l'effort fourni et la documentation de l'investigation (...) conformément à la ligne directrice ICH Q9* » (7,11).

## **Risque**

La ligne directrice ICH Q9 de la gestion du risque qualité définissent le risque comme « *la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité.* » et « *propose une approche systématique de la gestion du risque qualité* » qui permet d'améliorer les prises de décisions liées à la survenue d'un défaut qualité (11).

Cette ligne directrice sert de base et de ressources pour les industries pharmaceutiques et « *fournit en particulier des indications sur les principes et sur certains outils de gestion du risque qualité pouvant permettre une prise de décision plus efficace et cohérente, à la fois par les autorités compétentes et par l'industrie, en ce qui concerne la qualité des substances actives et des médicaments tout au long de leur cycle de vie.* » (11).

## **Réclamations clients**

Les réclamations clients se définissent comme « *toute expression de mécontentement adressée à un organisme, concernant son produit ou service, ou le processus de traitement des réclamations lui-même, pour laquelle une réponse ou une solution est explicitement ou implicitement attendue.* » (6). Dans le cadre d'un site de production de l'industrie pharmaceutique, il s'agit d'une protestation ou du signalement d'un défaut qui lui parviendra concernant sa production. Ainsi, toutes les réclamations clients nécessitent une prise en charge adéquate qui permettra de donner une réponse qui sera ensuite, transmise à la personne à l'origine de la réclamation, le réclamant.

Dans ce cadre, il s'agit d'un élément intégré au système de qualité pharmaceutique mis en place dans ces structures et à ses processus. Les processus intégrés au sein d'un site de production suivent les exigences réglementaires opposables comme les BPF (3) et les cGMP (4).

La prise en charge des réclamations clients est décrite également dans des référentiels non opposables applicables par les industries pharmaceutiques comme les normes ISO et les recommandations ICH.

### **1.2. Référentiels réglementaires des réclamations clients**

Les sites de production et les industries pharmaceutiques doivent suivre les exigences réglementaires existantes. Il en existe pour chaque étape de prise en charge des réclamations clients et cela dès leur réception. En effet, les réclamations clients traitent des produits à disposition du marché notamment pour les utilisateurs et les patients. Selon la nature de la réclamation et le risque associé, elles peuvent avoir des conséquences importantes pour le fabricant du produit comme par exemple être à l'origine d'un rappel de lot.

#### **1.2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication**

Afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments, les industries pharmaceutiques sont tenues de suivre les BPF. Il s'agit d'un référentiel réglementaire opposable que toutes les industries pharmaceutiques doivent intégrer et appliquer (10). En France, les BPF existent depuis 1978 (1). Elles sont constituées aujourd'hui de 4 parties, 9 lignes directrices et 16 annexes qui couvrent l'ensemble des activités des établissements pharmaceutiques (3).

Ce document est régulièrement évalué et modifié afin de répondre aux enjeux de fabrication des médicaments. La dernière version applicable des BPF date de Mai 2019. Elles intègrent et exigent la prise en charge des réclamations clients par les établissements pharmaceutiques. Ainsi, plusieurs chapitres y font référence :

- **Partie I chapitre 4 « Documentation »**

Le chapitre 4 « Documentation » de la partie I des BPF, exige la mise en place de protocoles et de procédures dédiées à la prise en charge des réclamations clients (13). En effet, ce chapitre explique que les réclamations doivent faire l'objet de « *politiques, procédures, protocoles et des rapports écrits ainsi que, le cas échéant, les enregistrements des actions décidées ou des conclusions doivent être établies pour : (...) les réclamations (...)* » (13).

- **Partie I chapitre 8 « Réclamations, défauts qualité et rappels de lot »**

Ce chapitre reprend la nécessité de mettre en place un processus et des procédures concernant les réclamations des médicaments présentant un défaut. Le but est de pouvoir les enregistrer, les évaluer, les investiguer et les examiner pour pouvoir réagir si nécessaire (14). Pour protéger la Santé Publique, des mesures peuvent être établies comme un retrait ou un rappel de lots de médicaments défectueux (14).

Tout processus de gestion et de prise en charge des réclamations clients par un établissement pharmaceutique, comme un site de production, doit prendre en compte les recommandations présentes dans ce chapitre.

- Personnel

La prise en charge des réclamations doit être réalisée par un personnel formé et expérimenté à la réalisation d'investigation et capable de mettre en place des mesures de réduction d'un éventuel risque. Une équipe pluridisciplinaire peut aussi être réunie (14,15).

- Procédure du traitement et d'investigation des réclamations

Les établissements pharmaceutiques doivent établir des procédures de traitement et d'investigation des réclamations afin de décrire leur prise en charge dès réception (13,16). Ainsi, chaque réclamation est documentée et le potentiel défaut qualité est évalué comme la possibilité d'une falsification (16).

De plus, ces procédures portent aussi sur les éléments importants nécessaires à l'investigation de la réclamation (17) :

- Une description du défaut;
- Extension du défaut : analyse des échantillons de références ;
- Revue des dossiers de fabrication ;
- Disponibilité et analyse de l'échantillon défectueux transmis par le réclamant ;
- Evaluation du risque de la réclamation ;
- Mise en place de mesures de réduction du risque (si nécessaire) ;
- Identification des causes potentielles du défaut ;
- Nécessité de mettre en œuvre des actions correctives et/ou préventives appropriées et d'évaluer leur efficacité.

- Investigation et prise de décision

Les réclamations clients doivent prendre en compte tous les détails originaux détaillés et être documentées afin de justifier le niveau de prise en charge nécessaire (18).

Les investigations doivent comporter une revue des réclamations précédentes pour déterminer s'il existe une récurrence (19).

De plus, l'investigation et les actions menées doivent être proportionnelles au niveau de risque de la réclamation (20). Et cela, pour garantir que des décisions rapides et efficaces soient mises en place en cas de non-conformité importante par rapport à l'AMM (20). Toutes les actions et mesures mises en places devront être documentées (21).

- Analyse des causes principales et des actions correctives et/ou préventives

Pour chaque réclamation, une analyse de niveau approprié est réalisée afin d'identifier les potentielles causes du défaut et pouvoir y remédier (22). Toute erreur humaine identifiée comme étant la cause d'un défaut doit être justifiée et faire la preuve d'une analyse afin de s'assurer que l'ensemble des procédures a été respecté (23). Suite aux réclamations, des actions correctives et/ou préventives adaptées peuvent être mises en place. Ensuite, ces actions font l'objet d'une évaluation et d'un suivi de leur efficacité (24). Enfin, régulièrement, une revue des réclamations et une analyse de tendance est réalisée afin d'identifier une éventuelle dérive ou récurrence (25).

- Rappel de lot

Dans certains cas, les mesures prises peuvent être un rappel de lot impacté par un défaut qualité. Dans ce cas, il faut au préalable en informer les autorités (26). De plus, « *le déroulement du rappel doit être enregistré jusqu'à sa clôture et un rapport final doit être préparé comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées des produits/lots concernés* » (27).

Il arrive qu'en plus des rappels de lot, des mesures de réduction des risques comme « *la diffusion d'avertissements auprès des professionnels de santé liés à l'utilisation d'un lot potentiellement défectueux* » soient mises en place. Ces mesures sont discutées au cas par cas et échangées avec les autorités compétentes (28).

La déclaration aux autorités compétentes comme l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) en France, est décrite aussi dans l'article R. 5124-55 du Code de Santé Publique (CSP) disant que « *lorsque le pharmacien responsable (...) a connaissance après la commercialisation d'un lot de médicament ou de produits, d'un incident ou d'un accident survenu lors de la fabrication ou de la distribution de ce lot et susceptible d'entraîner un risque pour la Santé Publique, il en fait la déclaration sans délai au directeur général de l'ANSM* » (29).

### **1.2.2. Normes de l'Organisation Internationale de Standardisation**

Les normes de l'Organisation Internationale de Standardisation (International Organisation for Standardization en anglais, ISO) sont établies par un ensemble d'experts de 162 pays. Il s'agit d'une organisation non gouvernementale établissant des normes soutenant l'innovation et apportant des solutions au niveau mondial (30). Ces normes comportent des lignes directrices décidées selon un consensus international regroupant des experts de différents domaines notamment, technique, industriel ou économique ainsi que des représentants d'agences gouvernementales, du milieu universitaire, de laboratoires ou d'organisation de consommateurs (30). Elles permettent d'établir des spécifications pour le produit, les services ou les systèmes qui assurent la qualité, la sécurité et l'efficacité de chaque composant, le respect de l'environnement et la fiabilité (30). Les normes ISO présentent des recommandations structurelles et organisationnelles et définissent les concepts fondamentaux, les principes et le vocabulaire des Systèmes de Management de la Qualité (SMQ).

De ce fait, elles sont utilisées par les industries comme aide à la mise en place de systèmes qualité efficaces.

Les industries pharmaceutiques vont particulièrement s'intéresser à la série des normes ISO 9000, version 2015 qui décrit les concepts fondamentaux et les principes du management de la qualité (30). Il s'agit des normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004.

*La norme ISO 9000 « Système de Management de la Qualité – Principes essentiels et vocabulaire »* définit l'ensemble du vocabulaire nécessaire à la compréhension du SMQ. Elle présente aussi les 8 principes fondamentaux de ce système qui sont (9,12) :

- l'orientation client ;
- le leadership ;
- l'implication du personnel ;
- l'approche processus ;
- le management par approche système ;
- l'amélioration continue ;
- l'approche factuelle pour la prise de décision ;
- les relations mutuellement bénéficiaires avec les fournisseurs.

*La norme ISO 9001 « Système de Management de la Qualité – Exigences »* permet de définir les critères essentiels à la mise en place de ce système.

Elle permet de définir comment établir, documenter et maintenir un SMQ efficace. De plus, cette norme sert de base aux normes ICH spécifiques de l'industrie pharmaceutique (30).

*La norme ISO 9004 « Système de Management de la Qualité – Lignes directrices pour l'amélioration de la performance »* décrit les éléments constitutifs du SMQ et donne les lignes directrices permettant de réaliser des performances durables (12).

Concernant les réclamations clients, la norme ISO 10002 (6) peut aussi être utilisée comme outil puisqu'elle y est dédiée et en donne notamment une définition.

### **1.2.3. Lignes directrices du Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain**

Les normes du Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain sont des recommandations internationales qui décrivent des systèmes efficaces au sein des industries pharmaceutiques. Il s'agit d'un processus d'harmonisation international des exigences réglementaires concernant les médicaments à usage humain (1,12). Les normes ICH spécifiques à l'industrie pharmaceutique sont basées sur la norme ISO 9001, version 2015 (30). Il existe plusieurs normes ICH qui ont pour objectif d'obtenir des médicaments de qualité, de niveau de sécurité et d'efficacité satisfaisants.

L'ICH comporte quatre grandes thématiques :

- Exigences de la qualité ou « Quality Guidelines »;
- Exigences de sécurité ou « Safety Guidelines »;
- Exigences d'efficacité ou « Efficacy Guidelines »;
- Exigences multidisciplinaires ou « Multidisciplinary Guidelines ».

Aujourd'hui, les normes ICH font partie intégrante des exigences réglementaires pour les industries pharmaceutiques. Elles ne sont pas opposables mais sont des références pour la mise en place d'un système de gestion de la qualité au sein des entreprises pharmaceutiques. Plus particulièrement, les normes ICH Q9 et Q10 qui ont été ajoutées en 2014 aux BPF dans la partie III « Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication ».

### **1.3. Outils qualité**

Les industries pharmaceutiques doivent assurer une prise en charge adaptée des réclamations clients. Cela nécessite la mise en place d'un processus détaillé ainsi que l'utilisation d'outils qualité permettant de structurer et d'organiser la recherche des causes associées. Il existe de nombreux outils qualité référencés mis en place dans une démarche de résolution de problèmes par les industriels (12). Cependant, un choix doit être réalisé, par les entreprises, afin que les outils les plus adaptés au problème concerné soient utilisés.

Ce travail de thèse porte sur une industrie donnée qui a choisi quatre outils qualités pouvant être utilisés lors de la prise en charge des réclamations clients qu'elle reçoit. Ces quatre outils sont :

- le « QQQQCCP » ;
- le brainstorming ;
- la méthode des « 5M » ;
- la méthode des « 5 pourquoi ».

### 1.3.1. QQQQCCP

Le « QQQQCCP » est un outil aidant à structurer l'information disponible sur un défaut étudié notamment une réclamation client reçue (12). Il permet de rechercher systématiquement des informations sur un problème afin de mieux comprendre à l'aide de 7 questions simples (32).

Le « QQQQCCP » initie l'investigation et participe à la mise en place d'un éventuel plan d'action (32).

Cet acronyme comporte les questions suivantes : Quoi ? Qui ? Où ? Quand ? Combien ? Comment ? Pourquoi ?

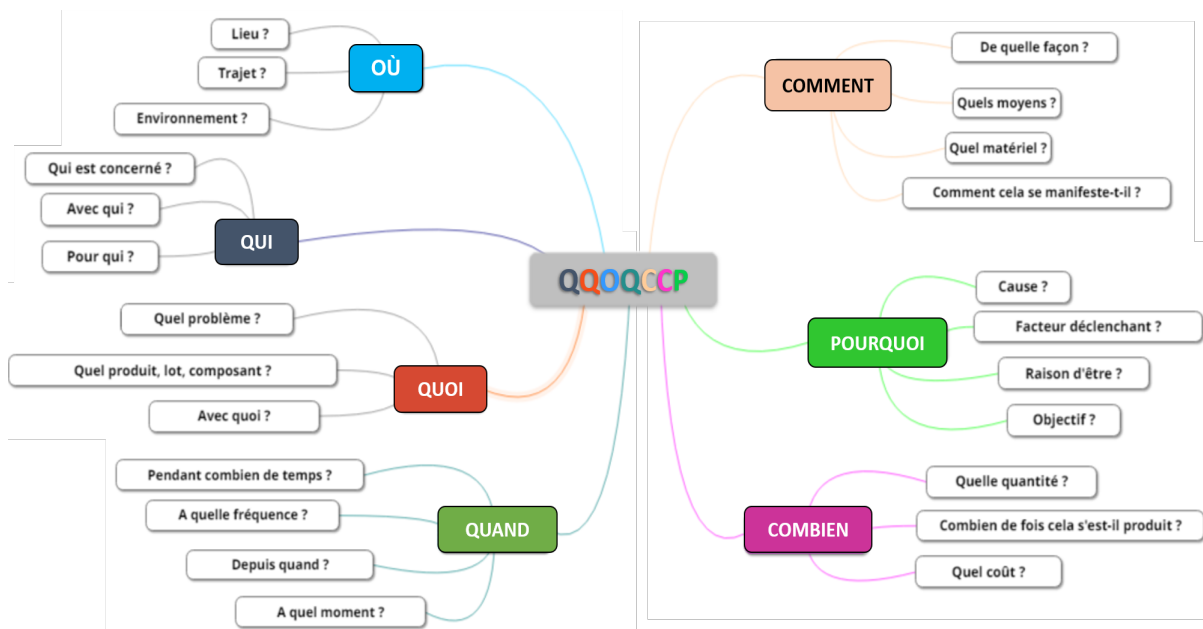


Figure 1 : Représentation du QQQQCCP (35).



Dans le cadre de la prise en charge des réclamations clients, cet outil peut être utilisé selon le tableau ci-dessous.

**Tableau 1** : « QQQQCCP » appliqué aux réclamations clients.

QQQQCCP	Questions associées	Exemples appliqués
Quoi ?	Quel est le problème rapporté ? Quelles conséquences ?	Défaut et composant concerné Effet indésirable associé (piqûres...)
Qui ?	Qui a constaté le problème ? Qui rapporte le problème ?	Patient, infirmière, médecin, ...
Où ?	Où le défaut a-t-il été constaté ?	Pays, lieu du process réclamant (plateforme de distribution, hôpital, ...)
Quand ?	Quand le défaut-a-t-il été constaté ?	Avant, pendant ou après l'utilisation
Combien ?	Quantité impactée ?	Nombre de produit impacté
Comment ?	Comment s'est produit le problème ? Avec quoi ?	Utilisation (bon usage ?) Equipement (incident technique ?) Composant défectueux ?
Pourquoi ?	Pourquoi le défaut est survenu ?	Reprise des informations précédemment identifiées

Ainsi, après l'application de ces sept questions, le défaut étudié est mieux cerné, son origine clarifiée et la piste d'un plan d'action peut être identifiée. Cependant, une investigation doit être complétée par toutes informations disponibles et pertinentes sur le produit impacté.

### **1.3.2. Brainstorming**

Lors de la réalisation d'une investigation, un brainstorming peut être réalisé sur la réclamation étudiée.

Littéralement, le brainstorming est un remue-méninge (en anglais, « *brain* » signifie cerveau et « *storming* » signifie tempête). Il s'agit d'une technique collective et créative de résolution de problème fondée par Alex Osborn à partir 1940 (33). Cet outil est utilisé au début de la recherche des causes racines afin d'avoir un maximum d'éléments utiles à investiguer (34). Il comprend quatre étapes successives :

- Préparation et organisation

La première étape est l'élaboration d'un groupe de travail qui ne doit pas dépasser une dizaine de personnes. Il est intéressant d'avoir des experts dans différents domaines comme la production, la technique ou la qualité (l'apport d'une personne externe peut être intéressant). Il y a un animateur qui a pour rôle d'animer la réunion et de rappeler les informations disponibles sur le sujet étudié (32,33).

- Définition du problème

Cette étape est essentielle à cet échange. L'animateur doit donc présenter le problème et l'ensemble des éléments disponibles préalablement récoltés (12,33). Il s'agit notamment des informations récoltées lors de l'enregistrement de la réclamation. Le but étant que chaque participant possède les mêmes informations sur le problème étudié (34). Lors de cette étape, un QQQCCP peut par exemple être utilisé.

- Collecte des idées

Il s'agit de l'étape de créativité où chaque participant apporte ses idées sur la problématique étudiée. Cette étape peut se dérouler de différentes manières (12,33).

- Soit par un échange verbal : l'animateur reporte sur un tableau les idées des participants au fur et à mesure.

- Soit de façon plus individuelle : chaque participant écrit sur un post-it ses idées en un minimum de mot. Chaque post-it représente une idée.

- Exploitation des idées :

Dans cette dernière étape, les idées sont analysées et regroupées afin de sélectionner les plus pertinentes. L'exploitation des idées peut se faire selon les principales idées résultant de la discussion ou alors selon des thèmes prédéfinis (comme suivant la méthode des 5M par exemple, qui sera décrite juste après) (33).

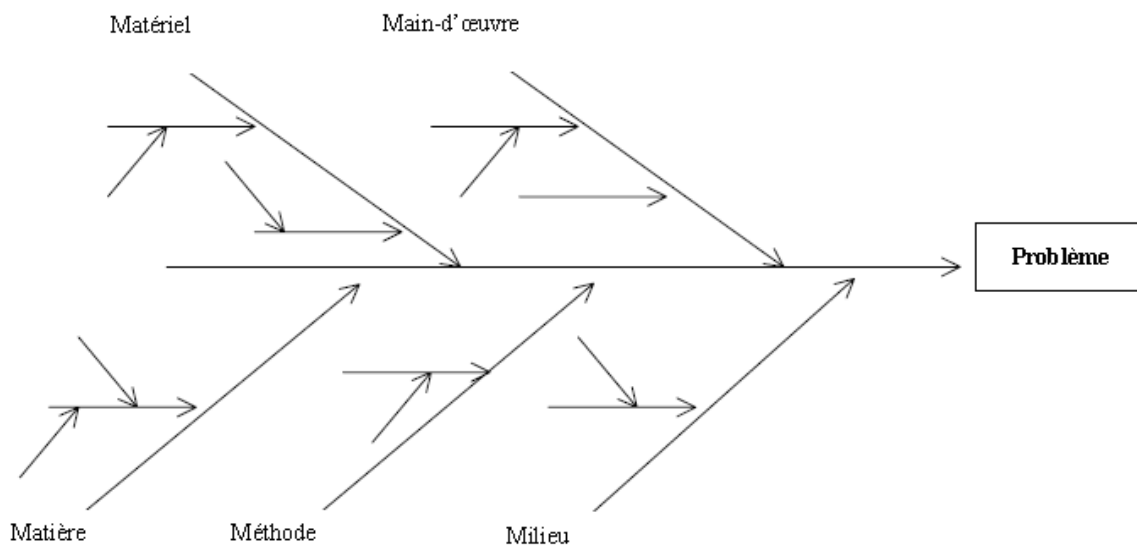
Cette méthode ne peut pas être utilisée systématiquement. Elle est privilégiée dans le cas de réclamations récurrentes pour lesquelles aucune cause racine pertinente n'a pu être identifiée ou dans le cas d'anomalies impliquant plusieurs facteurs de dysfonctionnement.

### 1.3.3. Méthode des 5M

La méthode des 5M est un outil qualité de résolution de problèmes en étudiant ses causes et leurs effets. Cet outil est aussi appelé diagramme d'Ishikawa du nom de son inventeur, un ingénieur japonais. Il existe aussi les appellations de diagramme « causes-effets » ou en arrête de poisson (34).

Cet outil représente une arborescence des causes potentielles d'un défaut regroupées sous cinq catégories impactant un processus : Matières, Méthode, Milieu, Main d'œuvre, Matériel (ou Moyens ou Machine) (32). Lors de l'investigation, l'arborescence permet d'étudier chacun de ces thèmes.

Ces cinq catégories sont organisées selon le schéma ci-dessous :



**Figure 2** : Schéma représentatif du Diagramme d'Ishikawa (32).

Sur ce schéma, le problème à investiguer se retrouve au bout de la flèche centrale appelée « flèche des effets ». Ensuite, les cinq catégories sont représentées par une arrête orientée vers la flèche centrale. Enfin, au niveau de ces arrêtes seront ajoutés tous les éléments pertinents relatifs à la catégorie concernée (12).

L'objectif de cette arborescence est d'identifier les causes potentielles du défaut et par la suite de les organiser afin d'avoir une analyse la plus complète possible.

### 1.3.4. Méthode des 5 pourquoi

La méthode des « 5 pourquoi » est un outil de recherche de la cause racine (34). L'investigateur commence à partir d'une information connue sur le défaut. Ensuite, il répond cinq fois et successivement à la question « pourquoi ». Ainsi, il peut remonter à l'origine du défaut mais aussi identifier des éléments à investiguer.

**Tableau 2** : « 5 pourquoi » : exemple d'une seringue avec une tige dissociée.

Pourquoi	Réponse et commentaire
Pourquoi la seringue a une tige dissociée ?	La tige n'a pas été vissée
Pourquoi la tige n'a pas été vissée ?	Défaut de vissage
Pourquoi y a t il eu un défaut de vissage ?	Vissage incomplet sur ligne de conditionnement
Pourquoi le vissage est-il incomplet ?	Equipement : causes techniques diverses
	Composant : joint de piston défectueux
	La seringue défectueuse n'a pas été éjectée par l'outil vision
Pourquoi la seringue n'a pas été éjectée ?	<b>UNE CAUSE RACINE RETENUE :</b> Positionnement de la cellule de détection non conforme

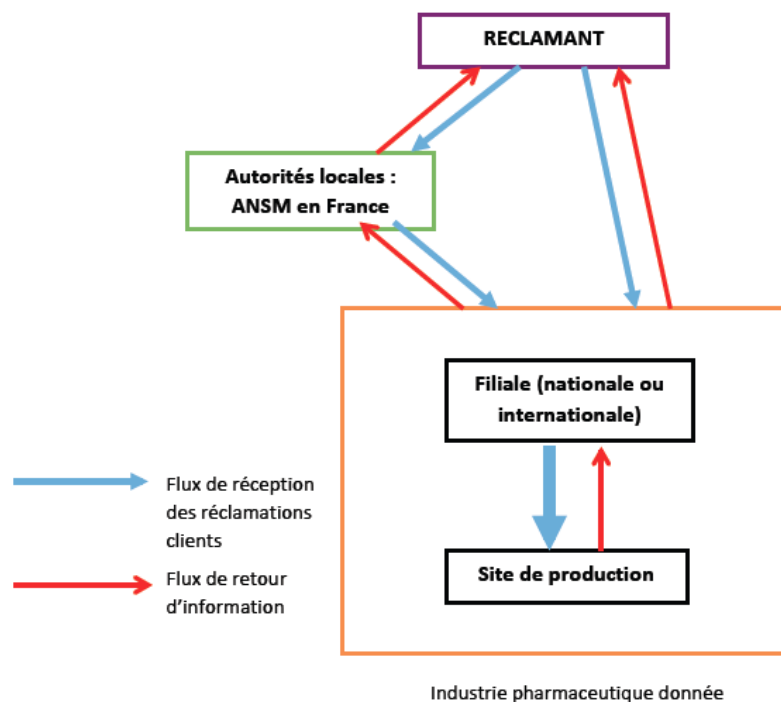
Cet outil pourra par exemple être utilisé à partir des causes identifiées lors d'un brainstorming réalisé préalablement.

## 2. Partie II : Présentation d'un processus dédié aux réclamations clients sur un site de production donné

Le processus des réclamations présenté dans cette partie correspond à un site de production d'une industrie pharmaceutique précise dont le nom ne peut pas être dévoilé. Il peut varier en fonction de l'industrie, de sa taille, de son mode de fonctionnement mais doit, dans tous les cas, répondre aux exigences réglementaires.

### 2.1. Origine des réclamations

Un site de production reçoit des réclamations clients concernant les produits qu'il fabrique et doit les prendre en charge. Ces réclamations remontent au site de production par le réclamant en passant par un ou plusieurs intermédiaires comme présenté dans la Figure 3 ci-dessous. Dans ce cas, le réclamant informe soit les autorités telles que l'ANSM pour la France, qui prévient le site de production concerné, soit directement l'industrie pharmaceutique qui a fabriqué le produit. Dans ce dernier cas, la réclamation est d'abord centralisée au niveau des filiales et ensuite envoyée au site de production concerné. Dans tous les cas, les réclamations clients sont réceptionnées par le service d'Assurance Qualité dédié.



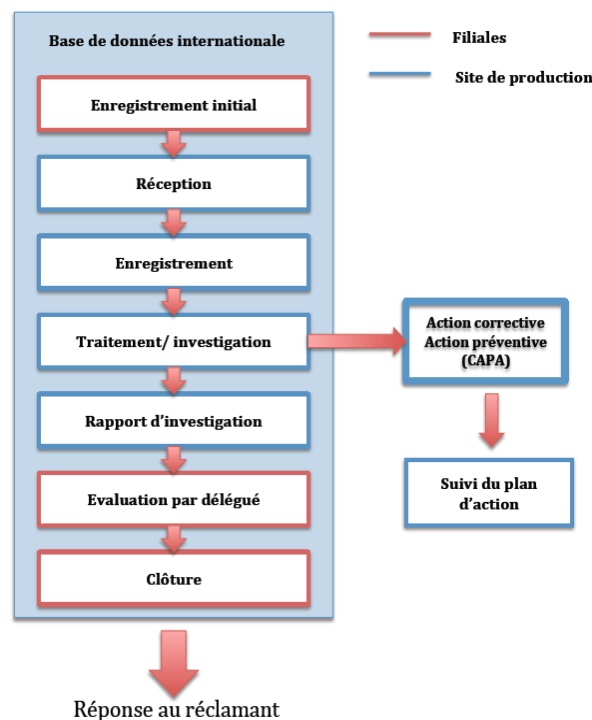
**Figure 3 :** Représentation du flux des réclamations clients.

Les réclamations clients peuvent être directes ou indirectes (35) :

- Celles dites « **directes** » sont faites par la personne qui a détecté l'anomalie. Il peut s'agir par exemple d'un patient, d'une infirmière, ou d'un médecin après avoir identifié une anomalie avant ou lors de l'administration du produit.
- Celles dites « **indirectes** » sont faites par un tiers à qui l'anomalie a été rapportée. L'utilisateur ou le patient ayant détecté l'anomalie, en informe une autre personne qui fait alors une réclamation. Ce tiers peut être une infirmière, un médecin, ou un pharmacien. Mais aussi, un hôpital suite à une information faite par un membre du personnel. De plus, dans certains cas, les anomalies sont repérées avant que le produit n'arrive à l'utilisateur. Il peut s'agir par exemple d'une plateforme de distribution qui les détecte lors de la répartition des produits.

## 2.2. Réception des réclamations clients

Le flux de prise en charge des réclamations clients sur le site de production concerné est représenté dans la Figure 4 ci-dessous.



**Figure 4 :** Représentation du flux de prise en charge de réclamations clients sur un site de production.

### **2.2.1. Au niveau des filiales**

L'étape suivante est la réception des réclamations clients par les services d'Assurance Qualité des filiales de l'entreprise (35). Une filiale d'une industrie pharmaceutique est, en droit juridique, une société ayant une personnalité juridique qui est dirigée par la société mère de cette industrie (36). Au sein de celles-ci, le service qui reçoit les réclamations est en charge de récolter des données pertinentes jusqu'à leur traitement. Pour cela, il doit prendre contact avec le réclamant pour qu'il l'informe sur le défaut et le produit impacté. Concernant le défaut, il est important d'obtenir le plus d'informations possibles notamment la nature du défaut, le contexte de survenue de l'anomalie et le moment où il a été détecté (17,18). L'objectif est de rendre la description de l'anomalie la plus détaillée possible afin qu'elle soit compréhensible et qu'elle facilite les prochaines étapes du processus de prise en charge de la réclamation et particulièrement son investigation. Egalement, il faut recueillir les éléments d'identification du produit (18). Il s'agit du nom du produit, de son dosage et du numéro de lot impacté. Concernant ce dernier, le numéro de lot présent sur le produit et/ou sur son conditionnement est essentiel car il permet d'identifier le site de production du produit. A partir de ces données, les pays d'expédition et les quantités pour un même lot sont identifiés. Chaque pays dans lequel le produit est distribué, est rattaché à une filiale (35). Celle-ci reçoit les réclamations en provenance du marché et est en charge de son évaluation ainsi que son traitement. Il y a donc des délégués qui rassemblent et enregistrent les réclamations pour ensuite les répartir entre les différents sites de production responsables (35).

### **2.2.2. Au niveau du site de production**

La réception des réclamations se fait grâce à un outil informatique. Il s'agit d'une base de données internationale partagée par l'ensemble des sites de l'entreprise (filiales et sites de production). Cette base de données permet ainsi la transmission des réclamations clients jusqu'au site de production (35). En effet, après enregistrement des réclamations sur cette base informatique, le délégué ou la personne en charge du traitement au sein de la filiale, identifie le ou les sites de production responsables (35). Ainsi, le site de production identifié, reçoit une notification informatique l'informant qu'il est responsable d'une réclamation et qu'il doit l'investiguer. Il a accès à toutes les données préenregistrées par le délégué (18).

Chaque site de production est responsable de réclamations techniques concernant sa fabrication (35). Il reçoit ces réclamations via la base de données et doit réaliser une investigation en vue de répondre au réclamant même si les réclamations techniques n'ont pas systématiquement un risque pour le patient. Ainsi, un rapport complet est réalisé et envoyé aux filiales qui l'utilisent pour rédiger une réponse au réclamant (35). Les réclamations techniques peuvent être liées à un critère analytique (physico-chimique, organoleptique, microbiologique, biologique), au processus de production (produit non conforme), aux articles de conditionnement (primaire ou secondaire), ou encore à une utilisation inadéquate du produit. De plus, si la réclamation concerne la qualité technique du produit, elle doit être prise en charge afin d'identifier si la cause est liée à un dysfonctionnement technique même si elle concerne l'activité pharmacologique d'un produit. Après la réception des réclamations, le site de production doit l'enregistrer.

### **2.3. Enregistrement, classification et évaluation des réclamations clients**

L'enregistrement des réclamations doit se faire à la date de réception par le site de production (35). Un numéro d'identification lui est donné selon un modèle prévu. Il s'agit d'une étape clé du processus car elle permet de réaliser une première évaluation de la réclamation en récoltant les éléments clés (17).

Une réclamation est enregistrée sur un support papier (Annexe 1) qui comprend les informations suivantes (17,18) :

- Référence de la réclamation ;
- Numéro de lot ;
- Classification (par la filiale et par le site de production) ;
- Notification autorité ;
- Pays concerné ;
- Echantillon client ;
- Défaut identifié ;
- Effet indésirable (et si associé) ;
- Récurrence du défaut (selon les réclamations précédemment reçues) ;
- L'évaluation du risque.



Grâce à ces éléments, une première évaluation rapide de la réclamation est effectuée (17,20,37). En complément de ces informations, des éléments sont récoltés lors de la revue des dossiers de lot du produit, propre à chaque défaut identifié. Ainsi, lors de l'enregistrement, le chargé de la réclamation obtient une vision globale sur l'investigation à réaliser. De plus, toutes les informations utiles peuvent y être ajoutées dans la case dédiée (« commentaire »).

Le service dédié aux réclamations classe la réclamation et la réévalue si la classification est différente de celle initialement réalisée au niveau des filiales.

Toutes les réclamations clients doivent être classées afin d'évaluer leur impact qualité et sécurité (11,17,37). Une première classification est réalisée par le délégué de la filiale au moment de l'enregistrement dans la base de données qui sert à la transmission des réclamations jusqu'au site de production (35). Au niveau du site de production, selon les directives internes (35), l'évaluation du risque du défaut doit être réalisée dans un délai de 24h après réception d'une réclamation et selon trois critères. Cette évaluation est réalisée lors de l'enregistrement des réclamations par le site de production. Elle pourra être modifiée ou réalisée une nouvelle fois suite à la réception d'informations complémentaires, de modification du défaut ou suite par exemple à la réception d'un échantillon (35).

Les trois critères d'évaluation sont (11,35,38) :

- La sévérité de l'impact ;
- La probabilité d'occurrence ;
- La capacité de détection.

Il existe donc une matrice de décision comprenant ces trois critères avec pour chacun une cotation. Cette matrice, représentée en annexe 2, permet de définir le risque des défauts identifiés pour chaque réclamation reçue (11,20). Il existe trois niveaux de risque: « mineure, majeure et critique » (11,35). Les cotations présentées ci-après sont propres au site de production étudié.

En effet, le risque d'un défaut est défini comme le produit mathématique de la sévérité de l'impact, de sa probabilité d'occurrence et de sa capacité de détection (11,37).

- **Sévérité de l'impact**

Le premier critère évalué lors de l'évaluation du risque du défaut est la sévérité de l'impact qui correspond à l'effet que le défaut a sur le produit et son utilisateur (11).

Il existe quatre niveaux de sévérité en fonction du défaut technique rapporté par la réclamation (35):

- Mineure si classe IV ;
- Modérée si classe III ;
- Majeure si classe II ;
- Sévère si classe I.

Les défauts techniques de « **classe I** » correspondent à ceux présentant potentiellement un risque pour la vie ou susceptible de provoquer un risque grave pour la santé du patient (11,35,38). Il s'agit des défauts les plus sévères comme par exemple une différence entre l'étiquette et le contenu du produit, un volume non conforme du produit, des contaminations microbiennes ou chimiques (35). Ainsi, les défauts classés en « classe I » peuvent présenter de graves conséquences médicales pour les patients qui utilisent le produit.

Les défauts techniques de « **classe II** » correspondent aux défauts pouvant provoquer une maladie ou un traitement inapproprié pour le patient et cela pour tous les défauts qui ne sont pas classés en « classe I » (11,35,38). Il s'agit par exemple, d'un texte manquant sur l'étiquetage, d'information manquante ou incorrecte, de contaminations microbiennes d'un médicament stérile ayant des conséquences médicales, des contaminations chimiques ou physiques (croisées ou particulières).

Des produits présentant des résultats hors spécifications (dosage, stabilité), une contamination croisée de produit dans le récipient, un sous-dosage de produit ou une réclamation reçue pour un effet indésirable (35).

Pour les « **classes I et II** », en raison de leur risque pour le patient, une investigation préliminaire est obligatoirement réalisée dans un délai de *trois jours* afin d'évaluer la nécessité d'actions immédiates comme un rappel de lot par exemple (20,35).

Les défauts techniques de « **classe III** » correspondent aux défauts non susceptibles de provoquer un risque significatif pour la santé mais susceptibles de poser une contrainte pour l'utilisateur (11,35,38).

Par exemple, un produit présentant un conditionnement erroné (numéro de lot erroné ou manquant) comme une mauvaise fermeture du produit, des contaminations de type saleté ou détritrus ou, un défaut du récipient du produit, sont classés comme un défaut de classe III (35).

Les défauts techniques de « **classe IV** » correspondent aux défauts qui ne sont pas classés dans les autres classes. Il s'agit de défauts sans risque pour la santé des patients ou sans contraintes pour l'utilisateur ou le marché (3,35,38). En classe IV sont classées des blisters manquants, des produits comportant des caractères organoleptiques non conformes mais sans conséquences médicales ou commerciales, la présence externe de particules venant du conditionnement secondaire, et enfin toute réclamation due à un mésusage du produit par le client ou potentiellement due à un problème technique sans que le défaut soit imputable au site de production (35).

Un score est attribué à chacune des classes. Le score imputé à la sévérité est d'autant plus important que la sévérité du défaut augmentée (36,39).

**Tableau 3** : Classification et cotation de la sévérité des réclamations clients.

<b>Sévérité (S)</b>	<b>Mineure</b>	<b>Modérée</b>	<b>Majeure</b>	<b>Sévère</b>
Classe	IV	III	II	I
Valeur chiffrée	1	2	3	4

Il est important de noter que la sévérité du défaut peut être majorée en cas d'effet indésirable associé ou d'événement à risque complémentaire pour le patient (35). Comme en cas de piqûre accidentelle ou d'injection de dose incomplète associée à l'utilisation, par exemple de seringue auto-injectable.

Après détermination de la sévérité du défaut, le deuxième critère à déterminer est la probabilité d'occurrence du défaut.

- **Probabilité d'occurrence**

Il s'agit de la probabilité d'apparition du défaut classée en cinq niveaux différents selon le nombre de réclamations reçues pour le défaut étudié (11,35,38). L'occurrence se base sur le défaut étudié et sur le numéro de lot du produit (35).

Pour cela, il faut connaître le nombre de réclamations reçues pour le produit pour un numéro de lot donné.

La probabilité d'occurrence peut être classée comme suit :

- « **Extrêmement rare** » pour les cas où le défaut n'a pas été rencontré durant les trois dernières années (35).
- « **Rare** » pour les réclamations reçues pour la première fois pour un numéro de lot donné ou si le lot est inconnu (35).
- « **Occasionnelle** » s'il s'agit de la deuxième ou troisième réclamation reçue pour les défauts et les lot concernés (35).
- « **Probable** » dès la troisième réclamation reçue pour le couple défaut et lot rapportés. Mais également s'il s'agit d'un défaut présent dans le Top 5 des défauts des réclamations reçues par le site de production (35).

Le Top 5 de référence comporte les cinq défauts pour lesquels les réclamations reçues ont été les plus nombreuses sur une période donnée de 6 mois. Il est réalisé par le service des réclamations du site de production à échéance semestrielle. Ces défauts seront donc considérés comme « probable » sans distinction du lot impacté.

- « **Très fréquente** » si pour cinq lots, plus de trois réclamations par lot ont été reçues pour le défaut concerné sur une période d'un an (35).

Ces cinq niveaux de probabilité d'occurrence ont une cotation différente présentée dans le tableau ci-après.

**Tableau 4** : Classification et cotation de la probabilité d'occurrence des réclamations clients.

<b>Probabilité d'occurrence (O)</b>	<b>Extrêmement rare</b>	<b>Rare</b>	<b>Occasionnelle</b>	<b>Probable</b>	<b>Très fréquente</b>
Valeur chiffrée	1	2	3	4	5

Grâce aux deux critères précédents, le niveau de risque sécurité peut être déterminé.

- **Niveau de risque sécurité**

Le niveau de risque sécurité (Y) est obtenu à partir de la *sévérité de l'impact* et de la probabilité d'occurrence du défaut (11,35,38). En effet, le niveau de risque sécurité est défini comme le produit mathématique de ces deux critères (35,38) soit :

$$\text{Niveau de risque sécurité} = \text{Sévérité de l'impact} \times \text{Probabilité d'occurrence}$$

$$Y = S \times O$$

Ce calcul se réalise à partir des cotations préalablement présentées pour les deux critères précédents. Le résultat permet donc d'obtenir une valeur chiffrée du niveau de risque sécurité et ainsi de le déterminer pour la réclamation étudiée.

Il existe trois catégories de «niveau de risque sécurité» en fonction du résultat de « S x O » : faible, modéré et haut (35,38). Cette catégorisation se réalise telle que présentée dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 5** : Classification et cotation du niveau de risque sécurité des réclamations clients.

Niveau de risque sécurité (Y)	Faible	Modéré	Haut
Calcul de S x O	$S \times O \leq 3$	$3 < S \times O < 10$	$S \times O \geq 10$
Valeur chiffrée de Y	1	2	3

Le troisième critère essentiel à l'évaluation de la criticité du défaut de la réclamation, est la capacité de détection.

- **Capacité de détection**

La capacité de détection ou détectabilité du défaut est la probabilité de constater le défaut rapporté (11,35,38). Ce critère est catégorisé en trois niveaux différents : « haute, modérée ou faible » (35). En effet, le risque qualité et sécurité pour un défaut ne sera pas le même si le défaut est identifiable immédiatement avant utilisation ou non.

Le premier niveau de détectabilité est catégorisé comme « **haute** ». Il s'agit des défauts qui peuvent être détectés avant toute utilisation car facilement visibles sur le produit. Il s'agit par exemple d'une étiquette décollée ou d'un composant dissocié du produit (35).

Le deuxième niveau de détectabilité est catégorisé comme « **modérée** ». Il s'agit des défauts détectables avant l'utilisation du produit mais qui nécessitent une manipulation préalable du produit. Comme par exemple, une fissure ou une aiguille émoussée dans le cas d'une seringue auto-injectable (35).

Enfin, le troisième niveau de détectabilité est catégorisé comme « **faible** ». Il s'agit des défauts qui ne sont pas visibles et donc non détectés avant l'utilisation du produit ainsi que les défauts visibles uniquement après utilisation (35).

Pour ce critère aussi, il existe une cotation en fonction de la catégorie de la capacité de détection du défaut. Cette cotation est définie comme présentée dans le tableau ci-dessous (35).

**Tableau 6 :** Classification et cotation de la capacité de détection des réclamations clients.

Capacité de détection (D)	Haute	Modérée	Faible
Valeur chiffrée	1	2	3

Enfin, la valeur chiffrée de la capacité de détection est obtenue. Cette valeur est indispensable pour la dernière étape de la détermination de la criticité du défaut de la réclamation.

- **Evaluation finale**

Cette étape permet d'évaluer et d'obtenir l'évaluation du risque de la réclamation (17,27,29,30). Pour cela, le niveau de risque sécurité et la capacité de détection sont disponibles. Ces deux éléments ayant été préalablement définis, chaque réclamation possède une valeur chiffrée pour chacun d'eux. En effet, l'évaluation de la criticité de la réclamation (X) correspond au produit mathématique du niveau de risque sécurité et de la capacité de détection du défaut (11,35,38).

Evaluation du risque de la réclamation (X) = Niveau de risque sécurité X Capacité de détection

$$X = \text{« Y »} \times D$$

Un résultat final est obtenu et permet de classer la réclamation parmi les trois classes existantes : « Mineure, Majeure et Critique » (11,35).

Le tableau suivant résume la détermination finale du risque en fonction du résultat de X obtenu (11,35).

**Tableau 7** : Catégorisation finale de la réclamation client.

Evaluation de la réclamation (X)	Résultat de X	$1 \leq X \leq 2$	$3 \leq X \leq 4$	$6 < X$
	Catégorisation finale		Mineure	Majeure

Une réclamation cotée « critique » devra être vérifiée par le pharmacien responsable ou son délégué avant transmission du rapport aux filiales (35). Après l'enregistrement et l'évaluation de la réclamation suite à sa réception, l'étape suivante de la prise en charge des réclamations est l'investigation.

## **2.4. Investigation des réclamations clients**

Toutes les réclamations reçues sur le site de production doivent être prises en charge et faire l'objet d'une investigation (7,14,17,35). Celle-ci se fera à partir des informations et des éléments dont dispose le site de production. Il s'agit des informations transmises par le réclamant mais aussi toutes celles disponibles concernant le lot impacté (18,35). En général, cette investigation est réalisée par la personne en charge au sein du service des réclamations clients du site. Cette personne peut s'aider de l'expertise de tous les services concernés par la fabrication du produit.

### **2.4.1. Eléments pertinents**

Les éléments pertinents essentiels à l'investigation de la réclamation peuvent varier en fonction du défaut rapporté (20,35).

Tout d'abord, seront réalisées différentes revues de l'historique des réclamations pour un défaut similaire (17,35) portant sur:

- Le défaut reporté, tous les lots et marchés impactés sur une période antérieure de trois ans ;
- Le lot de produit fini, les lots d'articles de conditionnement ou de matières premières impactés.

Ensuite, une revue des dossiers de lot de production est réalisée et complétée sur le support papier présenté en annexe 3.

En cas d'absence du numéro de lot impacté, cette revue ne peut être réalisée. Les dossiers de lot revus concernent chaque étape de fabrication.

L'objectif est de récolter les informations suivantes: les dates de fabrication et de conditionnement, les lignes de répartition, l'inspection et le conditionnement pour une solution injectable par exemple. Aussi, il est possible de réaliser une revue des matières premières et des articles de conditionnement si cela est pertinent. Cette revue des matières premières et des articles de conditionnement est complétée par une vérification des contrôles qui ont été réalisés à la réception de ces éléments sur le site de production. L'objectif est de vérifier si un potentiel élément défectueux a pu être utilisé pour la fabrication du lot impacté. En effet, à réception des articles de conditionnement et des matières premières, des analyses et des contrôles sont réalisés afin de s'assurer de la conformité de ces derniers.

La conformité de l'ensemble de ces contrôles confirme la qualité des éléments utilisés pour la fabrication du lot impacté.

L'inverse ne permet pas d'exclure qu'un composant défectueux a été utilisé.

La revue des dossiers de lot permet de vérifier les contrôles en cours de production et les interventions réalisées. Ces contrôles permettent tout au long du processus de vérifier la conformité du produit. Aussi, lorsqu'une anomalie est détectée, celle-ci est transcrite dans le dossier de lot. Un incident ou une intervention technique qui est la cause ou la conséquence du type de défaut rapporté dans la réclamation peut être identifié.

Des éventuelles déviations en lien avec le défaut sont également recherchées ainsi que des arrêts techniques via les logiciels et les cahiers d'enregistrements dédiés à l'enregistrement de ces informations.

De plus, en fonction de la nature du défaut rapporté, un contrôle de l'échantillothèque peut être réalisé (17,35). Le choix de ces contrôles est défini selon la nature du défaut rapporté par la réclamation. Le contrôle visuel est non destructif à l'inverse du contrôle technique. Un contrôle visuel est réalisé si le défaut est identifiable sans manipulation du produit. Si une manipulation est nécessaire, un contrôle technique est réalisé. L'élément majeur de l'investigation d'une réclamation est l'échantillon client. Son analyse est un élément déterminant dans l'investigation.



#### **2.4.2. Analyse de l'échantillon client**

L'examen de l'échantillon client est un élément qui permet d'apporter beaucoup d'informations sur la réclamation (17,20). C'est la raison pour laquelle il est intéressant de l'envoyer si disponible au site de production. Le site peut alors réaliser une analyse qui étayera ou non son investigation.

Au sein du site de production, la personne en charge de la réclamation réalise une analyse de l'échantillon et l'ajoute au dossier de la réclamation à l'aide du document présenté en annexe 4. Cette analyse est adaptée au produit étudié et au défaut rapporté (17). Il s'agit d'une analyse visuelle, et/ou d'une analyse technique si nécessaire (35).

Quelque soit le produit et le défaut, l'échantillon client est inspecté via une analyse visuelle. Celui-ci permet de vérifier que ce dernier correspond à la réclamation client reçue.

Il faudra donc vérifier le nom du produit, son dosage et surtout les mentions variables comme le numéro de lot et la date de péremption. Ensuite, le défaut rapporté dans la description est vérifié sur l'échantillon.

Si le défaut ne correspond pas, il faudra modifier celui initialement enregistré. En effet, parfois la description ne permet pas d'identifier clairement le défaut. L'investigation sera alors réorientée vers le défaut présent sur l'échantillon reçu.

Après avoir vérifié le produit et le défaut, l'analyse commence par une analyse visuelle globale (35). L'objectif est d'observer pour récolter les éléments les plus probants. Cette étape permet aussi d'observer si le produit a été manipulé par le réclamant ou l'utilisateur. Cette information participe ensuite à l'identification des causes racines du défaut. En effet, si le produit est dans son conditionnement fermé, cela oriente vers un défaut généré lors du processus de production ou de transport.

Cette analyse visuelle globale est complétée par une analyse des composants du produit. Cette étape peut nécessiter une manipulation du produit et de ses composants. L'objectif est de vérifier que les composants non concernés par le défaut ne présentent pas de défaut supplémentaire. Mais aussi, d'identifier une cause du défaut en provenance d'un composant du produit qui est défectueux.

Pour certains produits et défauts, une analyse technique de l'échantillon est réalisée. Cette analyse permet d'identifier un dysfonctionnement du produit.

Elle concerne plus particulièrement les produits qui nécessitent une manipulation par l'utilisateur comme par exemple les seringues auto-injectables.

Pour cet exemple, l'analyse fonctionnelle est un test de vidage par pression de la tige. Ce test permet donc de vérifier l'écoulement normal de la solution au travers de l'aiguille et le déclenchement du système de sécurité en fin de manipulation.

Il arrive que l'analyse de l'échantillon permette d'identifier un ou plusieurs défauts supplémentaires à celui rapporté par la réclamation. Dans ce cas, ces défauts sont ajoutés à la réclamation et font l'objet d'une nouvelle évaluation de risque, sauf pour les défauts qui sont des conséquences du défaut principal enregistré. Par exemple, lorsqu'une fuite de solution est observée sur un échantillon enregistré pour le défaut « la tige et le joint de piston retirés de la seringue ». Dans ce cas, le défaut « fuite de solution » est ajouté à la réclamation comme conséquence du défaut principal.

Lorsque l'échantillon est disponible, seuls les défauts présents sur l'échantillon client sont traités dans le rapport final (35).

Cette analyse permet de confirmer ou d'infirmer le défaut (35). Si le défaut est confirmé, il représente un élément majeur de l'investigation et une analyse des causes racines est alors réalisée. Si l'échantillon envoyé par le réclamant ne permet pas de confirmer le défaut de la réclamation, l'analyse des causes racines n'est pas obligatoire (35).

Dans certains cas, seule une ou plusieurs photographies du défaut sont disponibles. Et, seule une analyse visuelle permettra de confirmer ou non le défaut. Il arrive aussi que ni l'échantillon, ni la photographie du défaut ne soient disponibles. Dans ce cas, une analyse est réalisée à partir des éléments disponibles en vue d'identifier de potentielles causes racines. Cependant, le défaut ne peut pas être confirmé.

Toutes les analyses réalisées sur l'échantillon doivent être réalisées minutieusement afin d'identifier une éventuelle contrefaçon (35,39). Si un élément est identifié comme douteux, le laboratoire de contrefaçon est prévenu et l'échantillon lui est transmis pour analyse. Dans ce cas, le délégué de la filiale est prévenu et il notifie le laboratoire de contrefaçon dans la base de données dédiée.

### **2.4.3. Investigation et analyse des causes racines**

Un défaut identifié suite à une réclamation est la conséquence d'un dysfonctionnement au même titre qu'une déviation qualité, c'est-à-dire, tout écart par rapport aux spécifications (3), la différence étant le moment de détection du défaut. Les outils de traitement des anomalies, peuvent être transposés à l'investigation d'une réclamation.

- **Etape 1 : Identification du défaut**

La première étape de l'investigation est l'identification du défaut (35). Cependant, lors de la recherche de l'origine du défaut, il est parfois nécessaire de remettre celui-ci dans son contexte afin de comprendre l'étendu du problème (12). Pour cela, un outil qualité peut être utilisé. Il s'agit du « QQQQCCP » présenté dans la partie 1, « 1.3.1 ».

- **Etape 2 : Analyse des causes racines**

L'analyse des causes racines est une méthode efficace pour identifier l'origine d'un défaut et une opportunité de retracer la progression d'un événement (34,35).

Pour cela, plusieurs étapes peuvent être réalisées à l'aide de différents outils. Dans notre cas, cette analyse faite sur les réclamations utilise les outils suivants :

- Brainstorming ;
- 5M ;
- 5 pourquoi.

### **2.5. Mise en place d'un plan d'action**

Une réclamation client nécessite une analyse qui permet d'évaluer l'impact sur le produit (22). Suite à cela, la nécessité d'un plan d'action peut être mise en évidence en fonction notamment de l'évaluation du risque du défaut rapporté. Ce plan d'action est constitué de CAPA.

La mise en place d'une action corrective a pour objectif d'éliminer la cause de survenue du défaut rapporté. Une action préventive a elle pour objectif d'empêcher la survenue d'un défaut similaire. Ainsi, une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence d'un défaut alors qu'une action corrective est mise en place pour empêcher sa récurrence (9). Leur élaboration n'est donc pas systématique et dépend du défaut rapporté par la réclamation.

## **2.6. Catégorisation finale des réclamations clients**

A partir de l'investigation réalisée, la réclamation est catégorisée selon l'une des conclusions suivantes :

- Relatif à une erreur d'utilisation ;
- Relatif au processus de fabrication ;
- Fournisseur ;
- Investigation non possible ;
- Pas de défaut détecté ;
- Causes racines multiples.

La conclusion « relatif à une erreur d'utilisation » est utilisée pour les réclamations dans le cas où seule une erreur d'utilisation est identifiée comme cause du défaut (35). Dans de nombreux cas, aucun plan d'action n'est mis en place et seule une information ou un rappel sur l'utilisation du produit est ajouté(e) dans la conclusion du rapport. Pour d'autres cas, la notice ou l'emballage sont modifiés par exemple.

Suite à l'investigation, il est possible qu'une ou plusieurs causes racines internes au processus de fabrication soient identifiées comme à l'origine du défaut. Dans ce cas, cette réclamation est conclue comme «relatif au processus de fabrication» (35).

Dans ces cas, la mise en place d'un plan d'action est étudiée et plus particulièrement pour les défauts récurrents.

Dans d'autres cas, l'origine du défaut identifié sera un des composants du produit.

La réclamation est alors conclue avec une cause racine « Fournisseur » et une réclamation au fournisseur est réalisée (35). Celle-ci est faite par le site de production directement au fournisseur concerné. Si possible, il est important de joindre à cette réclamation le composant défectueux qui participe à l'investigation qui est faite chez le fournisseur.

Suite à cette réclamation, le site de production attend une réponse et une investigation de son fournisseur lui apportant la ou les origines du défaut. Le fournisseur doit élaborer un plan d'action. Un renforcement des contrôles à réception peut également être envisagé.

Certaines réclamations sont conclues en «Investigation non possible». Il s'agit des cas où les informations apportées par le réclamant ne permettent pas de réaliser une investigation complète et efficace (35).

Ce sont les cas où le numéro de lot n'est pas disponible, et lorsqu'aucune photographie du défaut n'est transmise au site de production.

Une investigation est réalisée à partir du défaut rapporté dans sa description sans être confirmé. Ainsi, une analyse des causes racines est faite de façon hypothétique à partir des seuls éléments disponibles. Mais en l'absence d'éléments suffisants, aucune cause racine ne peut être conservée.

Il arrive qu'aucun défaut ne soit identifié sur l'échantillon fourni par le réclamant. Dans ce cas, le défaut ne peut pas être confirmé et aucune analyse des causes racines n'est réalisée. La conclusion « Pas de défaut détecté » sera alors choisie (35).

Enfin, pour la majorité des réclamations, il est difficile d'identifier une seule cause racine. En effet, suite à une investigation complète, plusieurs causes racines peuvent être identifiées et sans argument contraire aucune des causes racines n'est écartée. Ces réclamations sont donc catégorisées comme « Causes racines multiples » (35).

## **2.7. Rapport et clôture de la réclamation client**

La personne en charge de la réclamation client sur le site de production doit rédiger un rapport détaillé (35). Ce rapport reprend l'ensemble des éléments récoltés sur le défaut ainsi que l'investigation complète et une conclusion pertinente.

Le rapport reprend les éléments pertinents suivants en fonction du défaut étudié :

- Éléments sur le défaut ;
- Informations sur le produit impacté et ses composants ;
- Contrôles pertinents sur le produit (contrôle qualité, en cours de production) ;
- Survenue d'une intervention technique ou déviation en cours de production ;
- Contrôle complémentaire à l'échantillothèque ;
- Examen de l'échantillon ;
- Analyse des causes racines ;
- Plan d'action ;
- Conclusion.

Lorsque le rapport est finalisé, la réclamation client est clôturée et le rapport est transmis aux filiales qui réalisent ensuite une réponse au réclamant. Cette clôture doit être réalisée dans un délai de 35 jours calendaires suivants la date de réception de la réclamation par le site de production selon les directives internes (35).

Dans certains cas, une réclamation peut être rouverte sur demande des filiales après l'ajout d'informations complémentaires ou d'éléments nouveaux (par exemple, le numéro de lot ou la réception de l'échantillon).

### 3. Partie III : Présentation d'un cas pratique de réclamations clients et du traitement d'une récurrence confirmée sur un site de production

Les deux exemples présentés dans cette partie concernent un médicament sous forme de préparation injectable.

#### 3.1. Présentation d'un exemple pratique de réclamation client : découverte d'un écrou dans un blister scellé

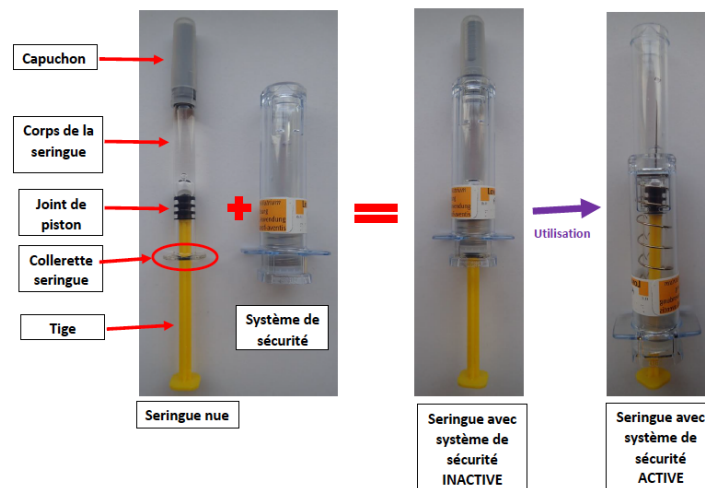
##### 3.1.1. Réception de la réclamation

###### 3.1.1.1. Description de la réclamation

La réclamation client présentée est en provenance d'un patient de Chine. Le site de production qui a reçu la réclamation a réalisé la fabrication de ce produit (fabrication, division, inspection et conditionnement). Il est ainsi responsable de ce produit et en a été informé par la filiale chinoise via la base de données informatique dédiée.

###### 3.1.1.2. Description du produit concerné

Cette réclamation concerne un médicament anticoagulant sous forme de seringue auto-injectable. Cette seringue se compose des composants représentés dans la Figure 5. Un composant est un élément qui participe à la constitution d'un produit.



**Figure 5** : Schéma représentatif d'un médicament sous forme de seringue auto-injectable concerné par la réclamation client étudiée (photographie personnelle réalisée afin d'étayer ce travail de thèse).

Tous ces composants ont une fonctionnalité dédiée. Le corps de la seringue contient la solution stérile médicamenteuse. Le maintien de la stérilité passe par le capuchon et le joint de piston qui assurent l'étanchéité du produit jusqu'à son utilisation. La tige piston permet l'injection de la solution par poussée. Cette injection est aussi rendue possible par la collerette de la seringue. Cette partie sert de support lors de la poussée de la tige piston.

Pour ce produit, la seringue peut aussi contenir un système de sécurité. Ce système a pour objectif d'éviter que l'utilisateur soit en contact avec l'aiguille après l'utilisation du produit. En effet, ce système se déclenche après utilisation et isole la seringue pour éviter la survenue d'une piqûre par une aiguille usagée.

### **3.1.1.3. Description en provenance du réclamant**

Une description du défaut est parvenue au service des réclamations clients : « Il y avait un écrou dans le blister à l'ouverture du produit. Après cette découverte, le patient n'a pas utilisé le produit. »

Cette description relate la présence d'un écrou dans le blister en plastique contenant la seringue. Le réclamant précise qu'il s'est rendu compte du défaut lors de la première ouverture du produit et que suite à cette découverte, le produit n'a pas été utilisé. Le réclamant est le patient lui-même.

En plus d'une description, la réclamation a fourni des informations sur le produit impacté. Le site de production a donc obtenu les éléments suivants :

- Nom du produit ;
- Dosage ;
- Numéro de lot ;
- Disponibilité de l'échantillon client.

Grâce à ces informations, le service a ensuite vérifié sa responsabilité concernant cette réclamation avant de l'enregistrer.

### **3.1.2. Enregistrement et évaluation de la réclamation étudiée**

Cet enregistrement commence par l'attribution d'un numéro de référence interne qui permettra d'identifier cette réclamation. Pour cette étape, une feuille d'enregistrement comme présentée en annexe 2 est utilisée.



Cette feuille comporte les éléments caractéristiques du produit comme le nom du produit, le numéro de lot, le dosage et le pays réclamant (35).

Ensuite, le défaut est catégorisé. Il existe une classification interne des défauts éventuels en fonction du composant du produit impacté (35). Dans ce cas, le défaut est classé en «Corps étranger dans le blister». Cette catégorisation sera essentielle pour réaliser l'évaluation du risque de la réclamation client (20,35,37,38).

Dans le cadre de l'investigation, il est intéressant de vérifier l'historique des réclamations similaires (19). Cela permet d'identifier d'éventuelles récurrences du défaut sur le lot de produit fini impacté et plus largement, sur la survenue du défaut sans distinction de lot de produit fini pour une période donnée. Il est ainsi possible d'étudier l'évolution de la survenue d'un défaut sur le site de production et de prévenir une dérive éventuelle du processus pour un défaut ou pour une ligne de production.

Dans ce cas de corps étranger dans le blister, c'était la première fois que ce défaut avait été reçu sur le lot de produit fini impacté. De plus, une analyse des années précédentes a permis d'identifier que cette réclamation était la première reçue pour un écrou retrouvé dans un blister depuis huit ans.

L'évaluation du risque de la réclamation client est une étape clé du processus (20,37). Cette évaluation est réalisée à partir du défaut identifié et des trois critères suivants :

- Sévérité ;
- Probabilité d'occurrence ;
- Capacité de détection.

Dans ce cas, l'évaluation du risque de la réclamation effectuée selon la partie 2.3, est la suivante :

- Sévérité: Mineure ou classe « IV »

La sévérité d'un défaut reflète son impact sur le produit et son utilisateur. Dans le cas d'un corps étranger dans le blister, un risque thérapeutique pour le patient est écarté. La stérilité du produit n'est pas remise en cause puisqu'aucun défaut sur la seringue n'est rapporté. En effet, le capuchon est présent sur l'aiguille et le joint de piston est en place au niveau du corps de la seringue. Cependant, un impact sur l'image de marque du produit et de l'industrie pharmaceutique concernée est retenu.

- Probabilité d'occurrence : Rare

Il s'agit de la première réclamation pour le défaut « corps étranger dans le blister » sur le produit et le lot impacté.

- Capacité de détection : Haute

Ce défaut est détectable avant utilisation du produit comme relaté dans la description de la réclamation. Ainsi, suivant la méthode présentée dans la partie précédente (2.3) et à partir des éléments ci-dessus, le risque a été évalué comme « mineur ».

**Tableau 8** : Evaluation du risque de la réclamation « écrou dans un blister scellé ».

Critères	Détermination	Valeur chiffrée	Classification
Sévérité	S	1	Mineure
Occurrence	O	2	Rare
Capacité de détection	D	1	Haute
Niveau de sécurité du risque	$X = S \times O$	2	Modéré
Evaluation du risque de la réclamation	$Y = X \times D$	2	Mineure

L'investigation peut ensuite commencer à partir des éléments récoltés lors des étapes précédentes.

### **3.1.3. Investigation initiale**

#### **3.1.3.1. Élément appartenant au processus**

Lors de l'investigation, toutes les étapes du processus de production sont étudiées afin d'identifier à quelle étape le défaut a pu survenir et quels sont les éléments pertinents pour la recherche des causes racines.

Dans le cadre d'une solution injectable sous forme de seringue auto-injectable, ces étapes sont : fabrication, division, inspection et conditionnement.

Dans le cas d'un défaut de corps étranger dans le blister, le défaut est survenu lors de l'étape de conditionnement. Et plus précisément lors de la mise en blister des seringues. Ainsi, le dossier de lot de l'étape de conditionnement est étudié à la recherche d'éléments pertinents.

### 3.1.3.2. Revue du dossier de lot

La revue du dossier de l'étape de conditionnement du lot impacté permet d'obtenir les informations suivantes:

- Date de fabrication et de conditionnement ;
- Lieux / Lignes de fabrication, inspection et conditionnement ;
- Date d'expiration ;
- Quantité d'étuis et de seringues fabriquée pour le marché réclamant ;
- Evènement survenu lors du conditionnement ;
- Intervention en lien avec le défaut.

Pour cela, les contrôles en cours de production sont particulièrement intéressants.

- Revue des contrôles en cours de production :

Cette revue permet de rechercher un éventuel évènement survenu en cours de production qui peut être la cause du défaut investigué. Cette recherche se fait aussi dans les cahiers d'enregistrement de maintenance.

Au niveau de la ligne de conditionnement, il y a des contrôles en cours aux différents équipements la constituant. Dans ce cas, l'analyse est faite sur les contrôles en cours de production (ici, le conditionnement) qui auraient pu identifier le défaut ou son origine. Dans ce cas, l'équipement impliqué est le poste de la mise sous blister où les seringues sont placées dans des blisters qui sont ensuite scellés.

Ainsi, pendant le conditionnement du lot impacté, dix seringues par heure ont été vérifiées en sortie des blisters scellés. Cette vérification observe la conformité du produit, c'est-à-dire, de la seringue, de ses composants ainsi que l'intégrité du blister et sa contenance.

Si lors de cette vérification l'opérateur repère un défaut tel que la présence d'un corps étranger dans le blister, le contrôle est non conforme. Toutes les unités identifiées non-conformes sont exclues de la production.

Concernant le lot étudié, aucune non-conformité n'a été identifiée lors de la réalisation de ces contrôles. Près de 110 blisters ont été vérifiés par les opérateurs et aucun corps étranger n'a été repéré dans un blister.

Lors de cette étape, il n'y a eu aucune trace d'incident technique dans le dossier de lot ainsi que dans le cahier d'enregistrement du poste concerné. Pour ce lot, aucun incident technique ayant pu causer ce défaut n'a été repéré.

- Revue des contrôles à réception des composants

Cette partie permet de vérifier la conformité des composants du produit. Cette vérification est faite uniquement si le défaut porte sur un composant du produit. L'objectif est de s'assurer qu'aucune anomalie ne soit présente sur le lot du composant étudié lors des contrôles réalisés à réception sur le site de production.

Dans notre cas, aucun composant ne présente de défaut. En conclusion, la revue des contrôles à réception des composants n'est pas réalisée.

### 3.1.3.3. Revue de l'échantillothèque

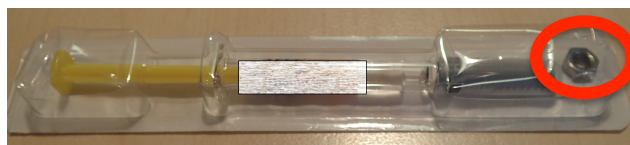
Cette étape porte sur les échantillons du lot impacté conservés sur le site de production comme échantillon de stabilité du produit. Deux types de test peuvent être demandés : visuel ou technique. Le choix du test à réaliser se fait en fonction du défaut étudié.

Dans le cas d'un corps étranger dans le blister, le défaut peut être identifié lors d'un contrôle visuel et ne nécessite pas de manipulation particulière du produit. Lors du contrôle réalisé sur le lot impacté, aucun élément n'est observé dans un blister.

### 3.1.3.4. Analyse de l'échantillon client

Lorsqu'un échantillon est disponible, il est important de l'étudier car il apporte des éléments importants sur le défaut (17). De plus, son analyse permet de confirmer ou non le défaut et donc de statuer sur celui-ci et son investigation.

Dans le cas étudié, l'échantillon est disponible, et a été réceptionné par le site de production. Une inspection visuelle de celui-ci est faite par l'équipe des réclamations clients.



**Figure 6** : Photographie de l'échantillon client suite à la réclamation reçue de Chine (photographie personnelle réalisée afin d'étayer ce travail de thèse).

L'échantillon reçu comporte une seringue dans un blister scellé. Aucun défaut n'est observé au niveau de la seringue, ou de ses composants (capuchon, corps de la seringue, tige et joint de piston). Cependant, un écrou est immédiatement repéré dans le blister. La présence de cet écrou confirme le défaut investigué « corps étranger dans la seringue ». En conséquence, l'investigation se poursuit et une recherche des causes racines est réalisée.

### 3.1.3.5. Analyse des causes racines

Afin d'identifier l'origine du défaut, une analyse des causes racines est réalisée (22). Cette analyse commence par la méthode des « 5M ».

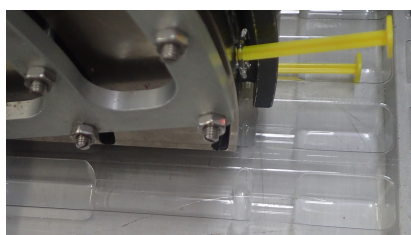
Dans ce cas, un écrou est retrouvé dans un blister scellé. Ainsi, ce défaut ne peut être imputé qu'au processus de conditionnement. Très rapidement, l'analyse est centrée sur la cause « Moyen ou Machine ». Ce défaut est rattaché à un incident technique isolé ayant eu lieu lors du conditionnement de ce lot. Après avoir identifié une cause du défaut, il est intéressant de réaliser un « 5 pourquoi » afin d'identifier la cause racine. Le « 5 pourquoi » relatif à ce défaut est résumé dans le tableau 9 ci-après.

**Tableau 9** : « 5 pourquoi » relatif au cas « découverte d'un écrou dans un blister scellé ».

« 5 Pourquoi »	Pourquoi	Réponse
<b>Pourquoi 1</b>	Pourquoi un écrou a été retrouvé dans un blister scellé ?	Un écrou s'est inséré dans un blister avant son scellage
<b>Pourquoi 2</b>	Pourquoi un écrou s'est glissé dans un blister avant son scellage ?	Un écrou s'est retrouvé dans la zone où se trouvent les blisters ouverts. Il s'agit du poste de dépose des seringues dans les blisters.

« 5 Pourquoi »	Pourquoi	Réponse
<b>Pourquoi 3</b>	Pourquoi un écrou est retrouvé dans la zone de dépose des seringues ?	Des écrous identiques se trouvent dans cette zone et au dessus des blisters sur l'outil de dépose des seringues.
<b>Pourquoi 4</b>	Pourquoi un écrou de l'outil de dépose seringue s'est retrouvé dans le blister avant scellage ?	Un écrou a pu se desserrer et ensuite tomber directement dans un blister vide.
<b>Pourquoi 5</b>	Pourquoi un écrou s'est desserré ?	Un écrou s'est desserré suite aux vibrations de la machine.

Enfin, la cause racine de cet événement a pu être identifiée. Un écrou s'est desserré suite aux vibrations de la machine et est tombé directement dans un blister avant son scellage.



**Figure 7** : Photographie de la dépose seringue dans les blisters avant scellage (photographie personnelle réalisée afin d'étayer ce travail de thèse).

La photographie ci-dessus montre le poste de dépose seringue sur lequel se trouvent des écrous correspondant à celui retrouvé dans le blister scellé de l'échantillon client.

#### **3.1.4. Mise en place d'un plan d'action**

Suite à l'identification de cette cause racine, un travail de concertation avec les équipes techniques est effectué. Il est décidé de changer les écrous existants par des écrous plus résistants aux vibrations au niveau de la dépose des seringues. Il s'agit d'écrous freins qui résistent aux vibrations afin d'éviter qu'ils ne puissent se desserrer. Les écrous freins ont un élastique à l'intérieur qui leur permet une meilleure résistance aux vibrations. En effet, cet élastique s'adapte aux vibrations et maintient en place l'écrou.

Les photos ci-dessous représentent un écrou frein (Photographie A) et leur mise en place au niveau de la dépose seringue (Photographie B) :



**Photographie A**



**Photographie B**

**Figure 8** : Représentation d'un écrou frein (Photographie A) et de sa mise en place sur la dépose seringue (Photographie B) (photographies personnelles présentées pour étayer ce travail de thèse).

Ce type d'écrous est d'abord installé sur la ligne de conditionnement impliquée par la réclamation client. Il s'agit d'une action corrective. Ensuite, une inspection des autres lignes est réalisée afin d'identifier les autres équipements à risques qui nécessiteraient la mise en place d'écrous freins. Ainsi, ce risque est identifié sur le poste de dépose seringue. Il se trouve au-dessus des blisters vides. En conclusion, ces écrous sont installés sur les déposes seringues présentant ce risque. Il s'agit dans ce cas d'une action préventive. La survenue de ce défaut est aussi communiquée aux équipes de conditionnement. Enfin, le cas présenté est un cas isolé, imputable au processus pour lequel une cause racine est rapidement identifiée et un plan d'action mis en place. Cependant, il arrive que des récurrences soient identifiées concernant un défaut et un numéro de lot donné. Dans ce cas, il peut être nécessaire de réaliser une investigation globale concernant le défaut afin d'approfondir ses causes racines et de déterminer des améliorations à apporter au processus.

### **3.2. Mise en évidence et prise en charge d'une récurrence**

Dans le cadre de la prise en charge des réclamations client, il est nécessaire d'être vigilant sur la récurrence des cas reçus (19). En effet, une récurrence peut permettre d'identifier une dérive au sein du processus et en conséquence, un risque majoré de survenue d'un défaut. Une récurrence est par définition une répétition. Dans le cadre des réclamations clients, il s'agit de la répétition d'un même défaut sur un numéro de lot donné. D'après les directives internes, une réclamation client est en récurrence à partir de quatre réclamations reçues pour un même défaut et pour un même lot de produit fini (35).

Au sein du site de production, une récurrence confirmée met en évidence un risque sur un lot de produit fini donné. Il faut alors étudier ce risque et réaliser si nécessaire une investigation globale du défaut à partir de l'ensemble des cas impliqués dans la récurrence. Chaque récurrence doit être analysée. Si elle est confirmée, il faudra alors réaliser une investigation globale afin de comprendre pourquoi l'anomalie s'est répétée sur le lot sans être détectée. Une récurrence est confirmée lorsque le défaut concerné est retrouvé sur tous les échantillons fournis par les réclamants (35).

#### **3.2.1. Cas d'une récurrence confirmée sur le site de production**

Lors de la prise en charge des réclamations, quatre réclamations pour le même défaut ont été enregistrées pour un numéro de lot de produit fini donné. Il s'agit d'une récurrence. Pour chacune, un échantillon est fourni. Le défaut est retrouvé sur ces quatre échantillons. Ainsi, il s'agit d'une récurrence confirmée qui nécessite une investigation globale.

##### **3.2.1.1. Description du défaut étudié**

La récurrence identifiée porte sur un défaut du système de sécurité seringue, le défaut «système de sécurité non fixé». Ce système de sécurité est un élément en plastique positionné au dessus du corps de la seringue. Son rôle est d'améliorer la sécurité du produit lors de son utilisation comme expliqué dans la partie 3, «3.1.1.2».

Cet élément est positionné sur la seringue lors de son conditionnement. Plus précisément, il est emboîté ou fixé au niveau de la collerette de la seringue. Ceci assure son positionnement et donc son fonctionnement lors de l'utilisation du produit.



Suite à l'identification de cette récurrence, un état des lieux global est réalisé concernant le défaut concerné.

#### 3.2.1.2. **Etat des lieux**

Cette récurrence concerne une période étendue sur 2018 et 2019. Sur cette période, vingt-huit réclamations pour le défaut «système de sécurité non fixé» sont reçues. Dans 82% des cas, un échantillon est fourni par le réclamant confirmant le défaut pour tous ces cas. L'ensemble de ces cas concerne la même ligne de conditionnement. Dans les cas où le défaut est confirmé grâce à l'analyse de l'échantillon, le défaut principal «système de sécurité non fixé» est accompagné d'un deuxième défaut. Il s'agit d'une collerette cassée qui est un élément important à investiguer puisque le système de sécurité est fixé sur cette partie de la seringue. En plus du premier lot identifié avec cette récurrence, plusieurs autres lots produits en 2018 sont aussi concernés par le même défaut « système de sécurité non fixé ». Cet état des lieux permet d'obtenir les premiers éléments pertinents pour l'évaluation et l'investigation de la récurrence étudiée.

#### 3.2.2. **Evaluation du risque**

Le premier élément de l'évaluation du risque est déterminé comme suit :

Le défaut « système de sécurité non fixé » a une *sévérité* « *modérée* » car il a un impact sur l'utilisation du produit et ne cause pas directement d'effet sur la santé de l'utilisateur ou d'effet secondaire.

Le second élément est la *probabilité d'occurrence*. Cependant pour la déterminer, la récurrence est prise en compte. Quatre réclamations pour le même défaut et le même lot ont été reçues, en conséquence, la probabilité d'occurrence est classée en « probable ».

Le troisième élément est la *capacité de détection*. Il s'agit d'un défaut facilement décelable avant l'utilisation du produit. Ainsi, la capacité de détection est « *haute* » pour ce défaut.

D'après la grille d'évaluation du risque présentée en partie 2.3, le défaut « système de sécurité non fixé » est évalué comme « *mineure* ».

**Tableau 10** : Evaluation du risque de la récurrence étudiée.

Critères	Détermination	Valeur chiffrée	Classification
Sévérité	S	2	Modérée
Occurrence	O	4	Probable
Capacité de détection	D	1	Haute
Niveau de sécurité du risque	$X = S \times O$	8	Modéré
Évaluation du risque de la réclamation	$Y = X \times D$	8	Mineure

Le défaut « système de sécurité non fixé » n'a pas d'impact sur la qualité thérapeutique du produit, sur la dose de produit administrée ou son effet thérapeutique. Le système de sécurité est une protection contre une piqûre accidentelle. L'étape suivante est l'investigation. Dans le cas d'une récurrence, l'investigation prend en compte l'ensemble des cas.

### **3.2.3. Investigation initiale**

- **Récolte d'informations**
  - **Revue du dossier de lot**

La récurrence concerne un lot, il faut donc réaliser une revue des dossiers de production concernés. L'objectif est d'obtenir des éléments pertinents en lien avec le défaut étudié.

Dans ce cas, cette analyse se focalise sur les contrôles en cours de production qui permettent de détecter un système de sécurité non fixé. Ainsi, l'intérêt est porté aux étapes de remplissage, d'inspection et de conditionnement du lot.

Après vérification, tous les contrôles sont conformes. Aucun élément ou intervention technique en lien avec le défaut n'a été identifié lors de la revue du dossier de lot.

- **Revue des composants**

Les composants impactés par ces défauts sont les seringues et les systèmes de sécurité utilisés pour la production du lot concerné par la récurrence. Les lots de seringues et de systèmes de sécurité sont identifiés et une vérification des contrôles réalisés à réception de ces lots de composants est réalisée. Pour les seringues, ces contrôles sont visuels et dimensionnels. Pour les systèmes de sécurité, à réception de chaque lot, une inspection visuelle est réalisée ainsi qu'une analyse fonctionnelle. Cette analyse comporte des contrôles, notamment sur :

- La force nécessaire à la fixation de ce composant;
- La force nécessaire pour retirer le composant du corps de la seringue.

Concernant les lots de composants utilisés pour ce lot, tous les contrôles réalisés sont conformes.

- **Contrôle des échantillons conservés dans l'échantillothèque**

Dans ce cas, un contrôle technique a été réalisé sur les échantillons conservés du lot impacté dans l'échantillothèque. Aucun défaut n'a été observé.

- **Contrôle des échantillons disponibles**

Dans les quatre cas, un échantillon en provenance du réclamant est disponible. Une analyse visuelle est donc réalisée. Le défaut «système de sécurité non fixé» est confirmé sur ces quatre échantillons. En plus du défaut principal, chaque échantillon présente une anomalie au niveau de la collerette des seringues. Cette collerette est cassée dans des proportions différentes. Il s'agit d'un élément important pour la suite de l'investigation.

- **Analyse des potentielles causes racines**

Dans un premier temps, une analyse des causes racines est réalisée à partir de l'ensemble des éléments récoltés sur le lot impacté. Cette analyse est faite à l'aide de l'outil «5M». Les hypothèses « Milieu » et « Méthode » n'ont pas été investiguées car elles ne sont pas concernées par le défaut étudié « système de sécurité non fixé ». En effet, aucun changement de méthode au secteur de conditionnement et d'inspection n'a eu lieu avant ou pendant la période de fabrication du lot impacté par la récurrence.

Les éléments précédemment récoltés ont permis de réaliser un 5M comme présenté ci-dessous.

- **Main d'œuvre**

L'hypothèse « Main d'œuvre » est la première étudiée. Dans ce cas, la main d'œuvre peut être relative à l'utilisateur du produit et à l'opérateur qui participe à la production du produit.

- ***Main d'œuvre « Utilisateur »***

Les deux défauts observés peuvent être la conséquence d'une erreur d'utilisation notamment en cas de chute ou de choc du produit lors de sa manipulation. Ce qui est retenu dans notre cas puisqu'ils ont tous été manipulés par l'utilisateur lors de l'analyse des échantillons en provenance des réclamants. A noter dans le cas de notre récurrence, que les utilisateurs sont du personnel hospitalier qui est formé et habitué à utiliser ce type de produit. Cependant, compte tenu de la multiplicité des réclamants relevés, la probabilité qu'une erreur d'utilisation soit à l'origine de ces systèmes de sécurité non fixés, est faible. Cette hypothèse est donc peu probable.

- ***Main d'œuvre : « Opérateur »***

Cette hypothèse est étudiée selon deux étapes de production :

- **Inspection**

Lors de cette étape, une première inspection automatique est réalisée. Ensuite, il y a une seconde inspection pour les seringues qui auraient été éjectées. Cette deuxième inspection est semi-automatique, c'est-à-dire, effectuée par des opérateurs formés et qualifiés pour cette tâche. L'opérateur observe pendant un temps donné sur un poste dédié le passage des seringues afin de détecter d'éventuels défauts sur les seringues qu'il rejette de la production. Cependant, il subsiste une erreur ponctuelle qui peut survenir et en conséquence, une seringue avec un défaut de collerette peut ne pas être détectée et éjectée du processus de production.

- **Conditionnement**

Lors de cette étape, une erreur de recyclage par un opérateur peut avoir lieu. Ainsi, le produit défectueux est détecté et éjecté par l'équipement mais après recyclage, il est remis en production. Ce recyclage est réalisé par les opérateurs afin de vérifier la conformité des produits qui ont été éjectés.

Seules les seringues conformes sont ensuite réinsérées sur la ligne de conditionnement. Les opérateurs sont formés et qualifiés pour détecter ce type de défaut. Cependant, une erreur humaine ponctuelle est toujours possible. En conséquence, cette hypothèse est retenue comme peu probable pour notre récurrence.

- **Matériaux**

Cette hypothèse repose sur les composants impactés par le défaut étudié. Dans ce cas, il s'agit des systèmes de sécurité et des seringues utilisés lors de la production. En effet, des composants défectueux peuvent entraîner une non fixation du système ou alors une fixation non efficace. Concernant le lot impacté par la récurrence, les contrôles à réception des composants sur le site de production sont conformes tout comme les contrôles supplémentaires demandés à l'échantillothèque. De plus, aucun défaut n'a été observé sur les systèmes de sécurité lors des analyses des échantillons en provenance des réclamants. Et en complément, un échantillon de ces systèmes de sécurité a été envoyé au fournisseur afin qu'il réalise des analyses complémentaires. Le résultat est qu'aucun défaut n'a été détecté lors de cette analyse. Par ailleurs, les mêmes composants ont été utilisés sur une autre ligne de production pour laquelle aucune réclamation n'a été reçue. En conséquence, cette hypothèse est exclue des potentielles causes racines.

- **Matériel (Moyen ou Machine)**

Concernant la récurrence étudiée, les étapes de production concernées sont l'inspection et le conditionnement.

- **Inspection**

Durant la période de production des lots concernés par la récurrence, l'étape d'inspection détectait les casses des collerettes des seringues. Cependant, cette détection avait une limite et n'identifiait pas les casses qui représentaient moins de 25% de la collerette. Ainsi, si la collerette était fissurée ou avait une casse inférieure à 25%, les seringues n'étaient pas éjectées du processus de production. Dans ce cas, elles poursuivaient leur cheminement vers l'étape du conditionnement.

- Conditionnement

Lors de cette étape, le système de sécurité est fixé sur le corps de la seringue. La fixation se fait par descente et pression des seringues au centre des systèmes de sécurité. Cette étape est réalisée par une machine appelée «assembleuse». Une attention particulière est portée sur celle-ci.

Aucune intervention technique en lien avec les deux défauts n'a été réalisée lors de la production du lot impacté. Cependant, la survenue d'un incident technique isolé ne peut pourtant pas être exclue. En conséquence, aucun élément ne permet d'exclure cette hypothèse qui doit continuer à être investiguée.

En conclusion, une récurrence de deux défauts qui semblent liés a été mise en évidence. Cette récurrence cible une ligne de conditionnement, concerne plusieurs lots et périodes de temps. Aucune cause évidente n'est identifiée pour cette récurrence à ce stade de l'investigation.

### **3.2.4. Investigation globale pluridisciplinaire**

Suite à la mise en évidence de cette récurrence confirmée, il a donc été décidé de mettre en place une investigation globale pluridisciplinaire sur l'ensemble des lots fabriqués avec des systèmes de sécurité sur la ligne de conditionnement de ces lots.

- **Brainstorming**

Dans un premier temps, un brainstorming est réalisé avec les équipes techniques concernant le défaut « système de sécurité non fixé » sur la ligne concernée par la récurrence. Il a permis de récolter des informations complémentaires.

Le défaut « système de sécurité non fixé » est détecté grâce à un contrôle réalisé par une caméra qui éjecte les produits dont le système de sécurité n'est pas fixé. Cette caméra se trouve en sortie de l'assembleuse, la machine qui réalise la fixation du système de sécurité sur la seringue. L'équipe d'automatisme a réalisé une série de tests sur cette caméra. Ces tests ont été réalisés avec des seringues présentant des défauts (système de sécurité fixé, non fixé, avec une collerette cassée ou non). Ils ont permis de vérifier que les seringues dont le système de sécurité n'est pas fixé, sont correctement éjectées. A la suite de ces essais, il a été confirmé que le défaut était associé à une casse de la collerette de la seringue et deux hypothèses ont été émises.

*La première* est qu'une casse de la collerette a pu survenir entre la fin de l'étape d'inspection et le début de la ligne de conditionnement. De plus, les seringues sont maintenues au niveau de leur collerette par les convoyeurs des machines. Ainsi, en cas de casse complète de la collerette, la seringue ne peut pas être convoyée et sort du processus. Ce qui n'est pas observé en cas de casse partielle de la collerette.

*La deuxième* hypothèse est que les collerettes sont fragilisées au poste d'entrée des seringues sur la ligne. Cette fragilisation est ensuite accentuée par les vibrations machines jusqu'à une casse franche des collerettes. Cette casse peut survenir après la fixation des systèmes de sécurité sur les seringues et après la caméra de détection de ce défaut.

Suite à la mise en évidence de ces éléments, de nouveaux tests de vérification des éléments de l'équipement et de fonctionnement ont été réalisés sur l'assembleuse de la ligne impactée. Les tests ont été axés sur la survenue de casses collerette et sur la fixation des systèmes de sécurité. Ces nouveaux tests n'ont pas révélé d'anomalie au niveau de cet équipement.

Cependant, ils ont permis de mettre en évidence qu'une seringue avec une collerette cassée pouvait être acheminée par les convoyeurs (selon la proportion de casse) et poursuivre son cheminement sur la ligne de conditionnement.

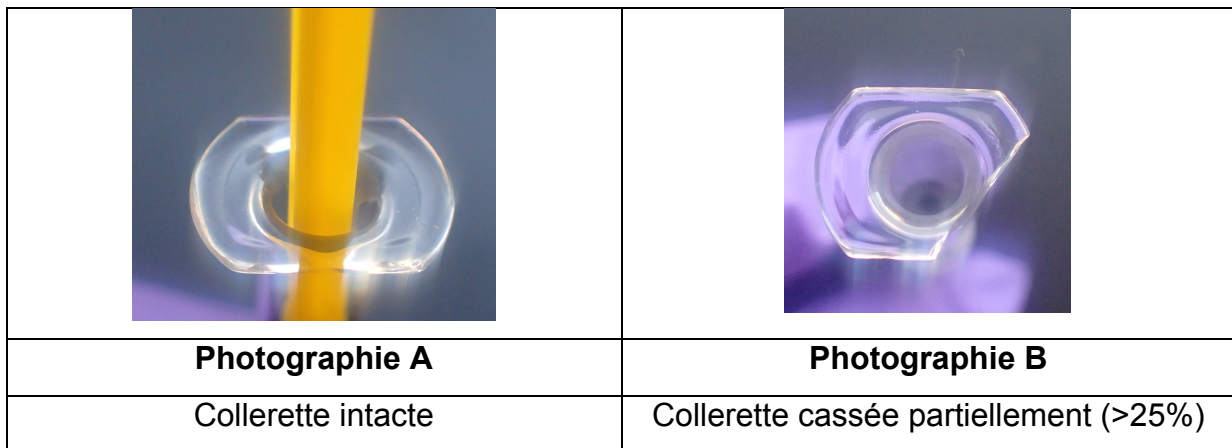
Un système de sécurité y est ensuite fixé normalement et n'est donc pas détecté par la caméra qui éjecte des seringues avec des système de sécurité non fixés. Cependant, cette caméra ne permet pas de détecter directement une casse de la collerette. De plus, lorsqu'une collerette est cassée, le système de sécurité est moins bien fixé et peut se dissocier lors de la suite du processus de conditionnement ou pendant son transport ou son utilisation. Les essais ont permis de conclure que le défaut « système de sécurité non fixé » est la conséquence d'une casse de la collerette de la seringue en amont de la fixation.

- **QQOQCCP**

L'investigation s'est ensuite centrée sur la survenue de casses de la collerette de la seringue. Pour mieux comprendre cet événement, un « QQOQCCP » a été réalisé regroupant les équipes de production, de qualité et les équipes techniques.

- Quoi/Qui

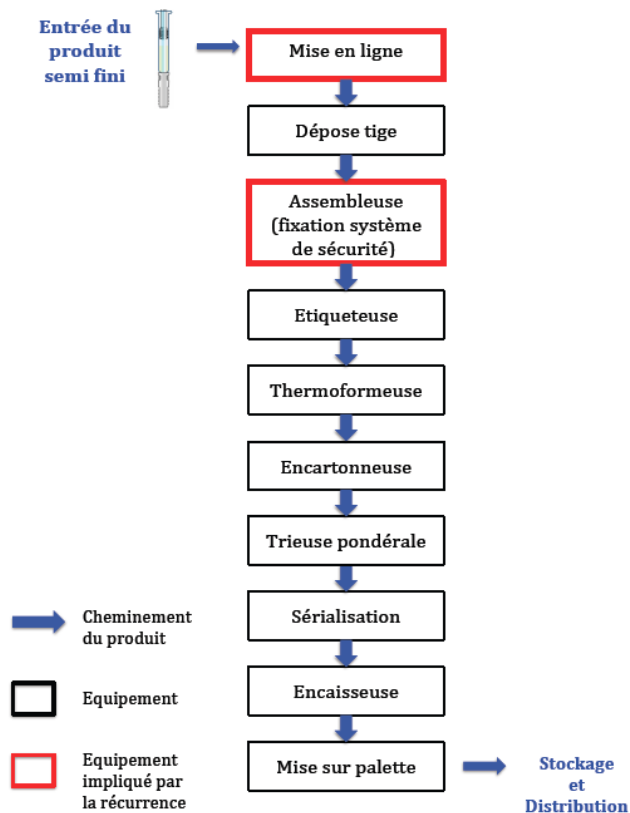
La survenue de casse de la collerette comme représenté ci-dessous est étudiée.



**Figure 9** : Représentation d'une collerette de seringue cassée (photographies personnelles présentées pour étayer ce travail de thèse).

- Où

Il s'agit de la ligne de conditionnement impactée par la récurrence. Les deux postes ou machines ciblés sont la mise en ligne et l'assembleuse.



**Figure 10** : Schéma de la ligne de conditionnement impactée par la récurrence.



- Quand

La période concernée est celle au cours de laquelle les lots identifiés pour ces défauts ont été fabriqués. Il s'agit d'une période de 6 mois entre les années 2018 et 2019 pour laquelle aucun phénomène déclenchant n'a été identifié.

- Comment

Sur la ligne de conditionnement, deux machines peuvent fragiliser ou casser les collerettes des seringues.

Tout d'abord, au poste de mise en ligne des seringues, une casse peut survenir lors de l'entrée des seringues. Ensuite, cette casse pourrait intervenir lors de la fixation des systèmes de sécurité sur les seringues puisque la machine « assembleuse » pousse les seringues jusqu'à fixation du système de sécurité.

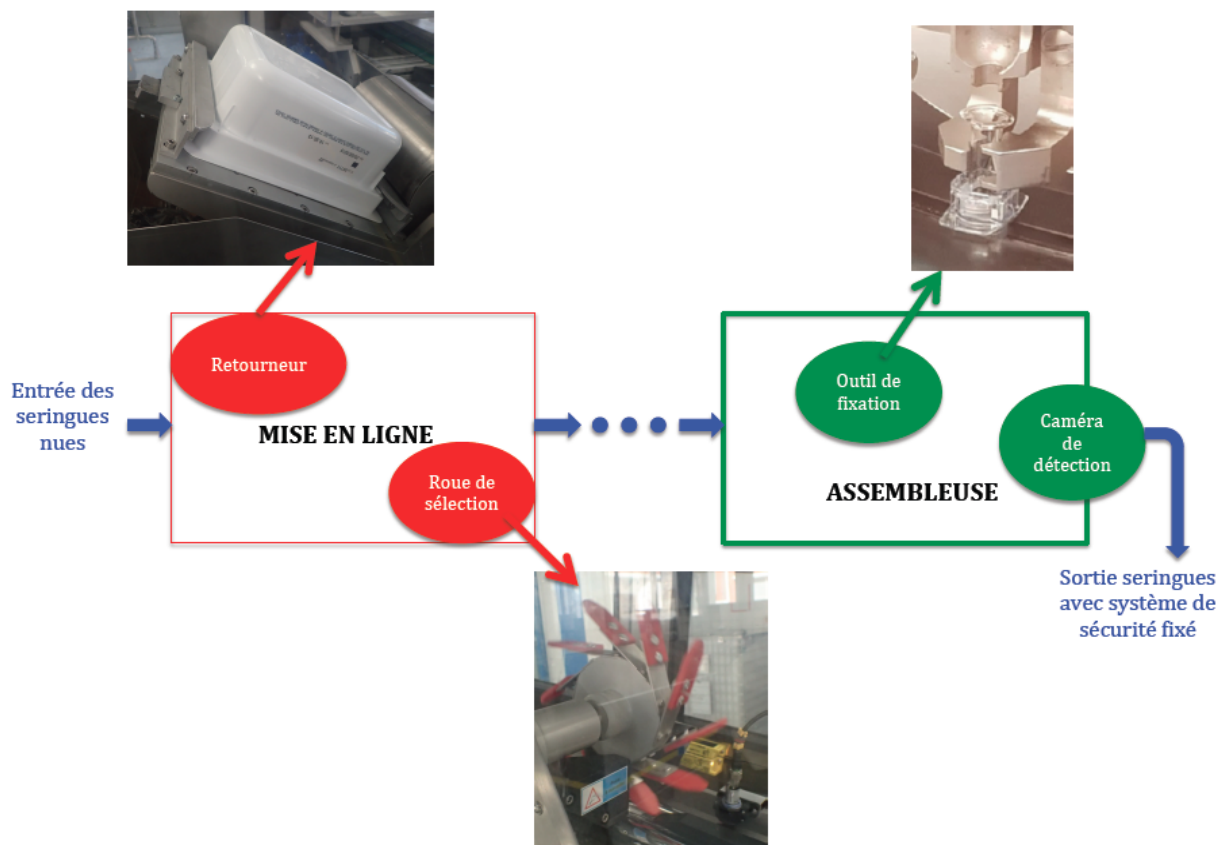
- Combien

Cette étude prend en compte les 28 réclamations reçues pour différents lots concernant le défaut « système de sécurité non fixé » pour la même ligne de conditionnement.

- Pourquoi

*La première hypothèse* est une casse lors de la fixation des systèmes de sécurité. La casse peut être la conséquence d'une anomalie de l'assembleuse. En effet, si l'outil de fixation n'est pas centré sur la seringue, il peut appuyer sur la seringue au niveau de la collerette entraînant ainsi la casse de celle-ci sans que le système de sécurité ne soit directement dissocié de la seringue. Une maintenance préventive approfondie de cet équipement a été faite sur l'ensemble des outils de fixation. Des ajustements techniques ont été réalisés et aucun défaut n'a été identifié. L'assembleuse est donc susceptible de générer que très ponctuellement des casses éjectées par la suite par la cellule de contrôle. Cette hypothèse n'est pas retenue.

*La deuxième hypothèse* est la survenue de casses de collerettes lors de la mise en ligne des seringues. Cet équipement comporte deux éléments qui pourraient conduire à ce défaut. Il s'agit du « retourneur » et de la « roue de sélection ». Ces éléments entraînent des chocs de seringues qui peuvent générer une casse de la collerette des seringues.



**Figure 11** : Représentation des éléments impliqués dans la récurrence (photographies personnelles présentées uniquement pour étayer ce travail de thèse).

En résumé, l'investigation a permis d'identifier plusieurs causes racines pour le défaut « casse de la collerette de la seringue ».

- ✓ Durant l'étape d'inspection, toutes les seringues sont analysées à l'aide de plusieurs caméras. Ces caméras détectent les seringues avec une collerette cassée. Les seringues présentant ce défaut sont éjectées de la production et sont ensuite inspectées une seconde fois. Cette seconde inspection est réalisée par des opérateurs formés. Cependant, un incident isolé ne peut pas être exclu. Depuis la fin de l'année 2018, ce processus a été modifié afin que la deuxième inspection soit aussi réalisée par un équipement qualifié. De plus, le logiciel de l'outil de détection de ce défaut a été changé et qualifié pour augmenter la capacité de détection de cet outil. Ainsi, toute seringue présentant une collerette avec une fissure ou une casse est détectée et éjectée du processus de détection.

- ✓ Au conditionnement, la mise en ligne des seringues se fait à l'aide d'un « retourneur ». Cette étape entraîne des chocs qui peuvent fragiliser ou casser les collerettes des seringues.
- ✓ Ensuite, les seringues passent par une « roue de sélection » qui permet de positionner les seringues en ligne sur un convoyeur. Parfois, les seringues s'accumulent au niveau de cette roue entraînant la fragilisation et la casse de collerettes. Cette hypothèse a été confirmée puisque des morceaux de collerettes ont été retrouvés à ce niveau.
- ✓ Lors de la fixation des systèmes de sécurité sur les seringues, un désalignement entre la seringue et l'équipement pourrait parfois entraîner une casse de la collerette de la seringue.
- ✓ La cause « matériel » ne peut pas être exclue. En effet, lors de l'étape d'inspection, certains lots de seringues ont été identifiés comme présentant une fragilité favorisant la casse de la collerette. Cependant, aucun lot de seringue impacté n'est lié à la récurrence.

### **3.2.5. Mise en place d'un plan d'action**

Suite à l'identification des causes racines pour le défaut « casse collerette des seringues », un plan d'actions correctives et préventives a été mis en place centré sur la ligne de conditionnement impactée par cette récurrence.

Il a été choisi de prioriser les actions sur l'équipement provoquant le plus de casse, c'est-à-dire, la roue de sélection (Figure 11). Ainsi, la vitesse de cette roue a été réduite, et un premier élément d'amortissement des seringues a été positionné en amont de cette dernière. De plus, un deuxième élément d'amortissement a été mis en place au niveau du « retourneur » de la mise en ligne (Figure 11) qui est un autre point de casse fréquente des collerettes. Ces éléments d'amortissement sont des éléments en plastiques transparents. Sur la ligne de conditionnement, un troisième point de casse des collerettes a été identifié. Il s'agit de l'assembleuse, l'équipement qui fixe le système de sécurité sur la seringue. Il s'agit d'actions correctives dont l'objectif était de diminuer l'accumulation des seringues et des chocs pouvant en résulter.

De plus, des tests et de vérifications sur l'assembleuse ont été réalisés et ils n'ont révélé aucune anomalie sur l'assembleuse (par exemple : une tête de clipsage cassée). En même temps, une maintenance a été effectuée afin d'optimiser le positionnement

des éléments de cet équipement. Il s'agit cette fois d'actions préventives afin que l'équipement retrouve ses réglages efficaces. Enfin, pour évaluer la mise en place de ces actions, un suivi des casses seringues a été mis en place. Une amélioration est observée mais des phénomènes ponctuels persistent.

A la suite de la mise en place d'un plan d'action, une revue d'efficacité est réalisée (21). Il s'agit d'une étude portant sur l'efficacité des actions correctives et préventives implémentées pour éviter la récurrence d'un événement. Cette revue nécessite l'identification, la mise en place et le suivi de paramètres permettant de mesurer cette efficacité (32). Dans notre cas, pour mesurer un résultat, il faut attendre un délai suffisant. Ce délai correspond au temps nécessaire pour qu'un produit fabriqué soit distribué jusqu'au patient et qu'une réclamation puisse remonter jusqu'au site de fabrication concerné. Selon le processus de production du site concerné, ce temps doit être au moins de six mois. Enfin, étant donné la nature du défaut, sa résolution complète est impossible. Mais dans un premier temps, l'objectif est qu'aucune récurrence ne soit identifiée sur un lot pour ce type de défaut.

## **Conclusion**

Un site de production de l'industrie pharmaceutique se doit de disposer d'un système lui permettant d'enregistrer, d'évaluer, d'investiguer et d'examiner les réclamations clients concernant les médicaments défectueux. Ce système suit les exigences réglementaires et intègre les principes de gestion du risque qualité lors de l'analyse et de l'investigation réalisées selon le degré nécessaire.

Le processus de gestion et de prise en charge des réclamations clients détaillé dans ce travail de thèse respecte et applique les exigences réglementaires. Il permet ainsi de réceptionner, d'enregistrer et d'investiguer les réclamations clients reçues sur le site de production étudié. Il intègre également les principes de gestion du risque qualité permettant ainsi de classifier les réclamations selon leur niveau de risque et d'adapter l'analyse et l'investigation réalisées ensuite comme ce qui a été présenté dans les deux exemples décrits.

Au sein de ce processus, le suivi des défauts similaires est inclus et permet d'identifier d'éventuelles récurrences. Ces récurrences doivent faire l'objet d'une analyse et d'une investigation plus globale comme présentée dans le deuxième exemple. En effet, les récurrences permettent de révéler une éventuelle défaillance du système.

Dans tous les cas, une investigation efficace doit être réalisée grâce à l'utilisation de plusieurs outils qualité afin d'identifier la cause racine à l'origine de la réclamation. Ce qui permet par la suite, l'élaboration et la mise en place d'actions correctives et/ou préventives avec pour objectif l'amélioration continue du processus sur le site de production.

## Références bibliographiques

1. **M. CORMERAIS**, Gestion des anomalies dans l'industrie pharmaceutique, thèse d'exercice, UFR sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Nantes, 2014, 69 pages.
2. **AFNOR**, Norme NF X50-20, Vocabulaire pour le management et l'assurance de la qualité, 1987.
3. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Mai 2019.
4. **FDA**, current Good Manufacturing Practice, 2019.
5. **L. GOURDIN**, La culture qualité au sein d'un site de production de l'industrie pharmaceutique, thèse d'exercice, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Lille, 2018, 69 pages.
6. **ISO, Norme ISO 10002**, Management de la qualité et satisfaction des clients, Lignes directrices pour le traitement des réclamations dans les organismes, 2018.
7. **ICH Q10**, Système qualité pharmaceutique, 2013.
8. **O. LARTIGAU**, Les qualifications techniques : une démarche indispensable en perpétuelle adaptation, thèse d'exercice, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université de Lille, 2016, 58 pages.
9. **ISO**, Norme ISO 9000, Management de la qualité, 2015.
10. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie I, Chapitre 1, Mai 2019.
11. **ICH Q9**, Gestion du risque qualité, 2006.
12. **C. SOUDANT-DEPELCHIN**, La gestion des déviations sur un site de production pharmaceutique, thèse d'exercice, UFR de médecine et de pharmacie, Université de Rouen, 2012, 61 pages.
13. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 4.29, Mai 2019.
14. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 8, Mai 2019.
15. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitres 8.1-8.3, Mai 2019.
16. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 8.5, Mai 2019.
17. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 8.9, Mai 2019.
18. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 8.10, Mai 2019.
19. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 8.12, Mai 2019.
20. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 8.13, Mai 2019.

21. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 8.14, Mai 2019.
22. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 8.16, Mai 2019.
23. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 8.17, Mai 2019.
24. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 8.18, Mai 2019.
25. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 8.19, Mai 2019.
26. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 8.28, Mai 2019.
27. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 8.29, Mai 2019.
28. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 8.31, Mai 2019.
29. **Code de la santé publique (CSP)**, Livre 1er : Produits pharmaceutiques, article R5124-55, 2008.
30. **S. AZIM**, Le Process Analytical Technology (PAT) : la nouvelle conception de la qualité dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique : vers une nouvelle norme ? thèse d'exercice, Faculté de pharmacie, Université de Limoges, 2018, 104 pages.
31. **T. ARLES-DUFOUR**, Gestion des réclamations et conduite d'un projet d'amélioration de la performance du processus par la méthodologie Lean-Six Sigma : application sur un site de production pharmaceutique, thèse d'exercice, Faculté de médecine et de pharmacie, Université de Poitiers, 2018, 77 pages.
32. **L. BUISINE**, La qualité et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir a de nouveaux horizons, thèse d'exercice, Faculté de pharmacie, Université de Lorraine, 2016, 107 pages.
33. **F. LUGAN**, Enseignement Master 2 Management de la Qualité Université Paris Sud, Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry, 2019.
34. **FDA**, FDA news, Root Cause Analysis, 2015.
35. **Procédure interne**, Procédure générale du traitement des réclamations clients, 2019.
36. **Code de commerce**, article L 233-1 ets, 2015 ?
37. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 3, Annexe 16, Mai 2019.
38. **J-P. SOTTIEZ**, Enseignement Master 2 Management de la Qualité Université Paris Sud, Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry, 2019.
39. **ANSM**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 8.6, Mai 2019.

## Annexes

### Annexe 1 : Feuille d'enregistrement sur le site de production concerné :

Enregistrement d'une réclamation		
Référence :	Numéro de Lot :	Classe initiale AQO : I/II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Classe initiale MAF : I/II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Notification autorités <input type="checkbox"/> FAR <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Défaut(s) identifié(s) :		<input type="checkbox"/> avec AE <input type="checkbox"/> Notification pharmacovigilance <input type="checkbox"/> NA
Pays / Présentation :		Si USA, questionnaire disponible Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Echantillon client	Reçu <input type="checkbox"/> Attendu <input type="checkbox"/> Non disponible <input type="checkbox"/> Photo(s) <input type="checkbox"/>	
Réclamation similaire sur ce lot : Oui <input type="checkbox"/> Référence(s) : <span style="float: right;">Non <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/></span> Récurrence PF (à partir du 4ème cas enregistré) Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		
Criticité (évaluation AQP) <span style="margin-left: 50px;">Mineure <input type="checkbox"/></span> <span style="margin-left: 50px;">Majeure <input type="checkbox"/></span> <span style="margin-left: 50px;">Critique <input type="checkbox"/></span>		
Questions AQO : pour identification, précision défaut(s) <input type="checkbox"/> Précision N° lot <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Autres : .....NA <input type="checkbox"/>		Zone archivage DDL :  Nom : Date : Signature :



## Annexe 2 : Matrice d'évaluation du risque des réclamations clients

	Mineure : Classe IV	Modérée : Classe III	Majeure : Classe II	Sévère : Classe I
Sévérité S Valeur chiffrée	1	2	4	5

	Extrêmement rare	Rare	Occasionnelle	Probable	Quasi certaine ou Inconnue
Occurrence O Valeur chiffrée	1	2	3	4	5

Niveau de risque sécurité X = Sévérité de l'impact x Probabilité d'occurrence  
 $X = S \times O$

Niveau de risque sécurité		Sévérité de l'impact			
		Mineure	Modérée	Majeure	Sévère
Probabilité d'occurrence	Quasi certaine ou Inconnue	5	10	20	25
	Probable	4	8	16	20
	Occasionnelle	3	6	12	15
	Rare	2	4	8	10
	Extrêmement rare	1	2	4	5

	Faible	Modérée	Haute
Niveau risque sécurité Valeur chiffrée	$S \times O \leq 3$	$3 < S \times O < 10$	$10 \leq S \times O$
On considère alors X de valeur	1	2	3

	Haute	Modérée	Faible
Capacité de détection D Valeur chiffrée	1	2	3

Evaluation de la réclamation Y = Niveau de risque sécurité x Capacité de détection  
 $Y = X \times D$

Evaluation de la réclamation : Niveau de risque sécurité x Capacité de détection		Niveau de risque sécurité X		
		Faible	Modéré	Haut
Capacité de détection	Faible	3	6	9
	Modérée	2	4	6
	Haute	1	2	3

Y	$1 \leq Y \leq 2$	$3 \leq Y \leq 4$	$6 < Y$
Evaluation de la réclamation	Mineure <input type="checkbox"/>	Majeure <input type="checkbox"/>	Critique <input type="checkbox"/>

### Annexe 3 : Document de support résumant pour la revue de dossier de lot de production

Référence réclamation : .....

Investigation production							Cocher si non applicable <input type="checkbox"/>
Date de fabrication : ..... Bloc : NA <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4 <input type="checkbox"/> R5 <input type="checkbox"/> FLI <input type="checkbox"/>							
Ligne de mirage : NA <input type="checkbox"/> I2 <input type="checkbox"/> I3 <input type="checkbox"/> I4 <input type="checkbox"/> I5 <input type="checkbox"/> FLI <input type="checkbox"/> B28 <input type="checkbox"/>							
Ligne de conditionnement : NA <input type="checkbox"/> C2 <input type="checkbox"/> C3 <input type="checkbox"/> C4 <input type="checkbox"/> C5 <input type="checkbox"/> C6 <input type="checkbox"/>							
C7 <input type="checkbox"/> C8 <input type="checkbox"/> C9 <input type="checkbox"/> B28 <input type="checkbox"/> Manuel <input type="checkbox"/>							
Date(s) de conditionnement : .....							Date de péremption : .....
Quantité libérée : ..... étuis de .....							
Type d'AC, numéro de lot, fournisseur				Type d'AC, numéro de lot, fournisseur			
1-				4-			
2-				5-			
3-				6-			
Commentaires qualité (référence évènement Phenix en lien avec le défaut ou demande de modification) Oui <input type="checkbox"/> ..... Non <input type="checkbox"/>				Extraction Lheesa <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			
Contrôles en cours de production, contrôle QC, interventions / Commentaires:							
Nom : Date : Signature :							

Investigation composants		Cocher si non applicable <input type="checkbox"/>
Contrôle à réception des articles de conditionnement (C : Conforme ; NC : Non conforme) :		
AC : ..... Contrôles : visuel <input type="checkbox"/> ..... dimensionnel <input type="checkbox"/> ..... fonctionnel <input type="checkbox"/> ..... Résultat : <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC		
AC : ..... Contrôles : visuel <input type="checkbox"/> ..... dimensionnel <input type="checkbox"/> ..... fonctionnel <input type="checkbox"/> ..... Résultat : <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC		
AC : ..... Contrôles : visuel <input type="checkbox"/> ..... dimensionnel <input type="checkbox"/> ..... fonctionnel <input type="checkbox"/> ..... Résultat : <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC		
Anomalie détectée à réception : ..... .....		Nom : Date : Signature :
En lien avec la réclamation Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>		

Revue échantillothèque		Cocher si non applicable <input type="checkbox"/>
Revue de l'échantillothèque : Contrôle visuel <input type="checkbox"/> Contrôle technique <input type="checkbox"/>		Réalisé le : Nombre d'unité contrôlée : .....
Demandé le :		Résultat :
Nom : Date : Signature :		Nom : Date : Signature :

**Annexe 4 : Document à remplir suite à l'examen de l'échantillon en provenance  
du réclamant**

Examen échantillon de réclamation		Cocher si non applicable <input type="checkbox"/>
Référence interne réclamation : .....	Date de réception échantillon : .....	
Défaut(s) rapporté(s) :		N° de lot PF : .....
Quantité : Etui : ..... Notice : ..... Seringue : ..... Autre / précision : <input type="checkbox"/> NA		
<i>Les éléments ci-dessous sont une aide et facilité à la description de l'échantillon, cocher les cases si applicable et décrire si besoin.</i>		
<input type="checkbox"/> <b>Examen visuel général :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> blister ouvert complètement</li> <li><input type="checkbox"/> blister incomplètement ouvert</li> <li><input type="checkbox"/> blister clos</li> <li><input type="checkbox"/> NA</li> </ul>		
<input type="checkbox"/> <b>Examen visuel des composants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Absence de défaut visuel sur les composants observés : précisez lesquels : .....</li> <li><input type="checkbox"/> Examen après manipulation :      <input type="checkbox"/> Déclipsage safety</li> <li><input type="checkbox"/> NA ou Non pertinent</li> </ul>		
<input type="checkbox"/> <b>Examen RNS (découpe RNS)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> un seul trou</li> <li><input type="checkbox"/> ≥ 2</li> <li><input type="checkbox"/> NA ou Non pertinent</li> </ul>		
<input type="checkbox"/> <b>Test fonctionnel :</b> Test de vidage par pression sur la tige piston : <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Remplissage au préalable avec de l'eau</li> <li><input type="checkbox"/> Ecoulement normal de la solution au travers de l'aiguille</li> <li><input type="checkbox"/> Déclenchement du safety en fin de manipulation</li> <li><input type="checkbox"/> NA ou Non pertinent</li> </ul>		
Défaut(s) confirmé(s) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non .....		
Suspicion contrefaçon, produit falsifié, produit dévié : <input type="checkbox"/> Oui : <input type="checkbox"/> Non		
Echantillon transmis pour complément d'investigation : <ul style="list-style-type: none"> <li style="width: 50%;"><input type="checkbox"/> au fournisseur</li> <li style="width: 50%;"><input type="checkbox"/> à un laboratoire externe.....</li> <li style="width: 33%;"><input type="checkbox"/> à un des laboratoires internes :      <input type="checkbox"/> au laboratoire anti-contrefaçon</li> <li style="width: 33%;"><input type="checkbox"/> LA    <input type="checkbox"/> LB    <input type="checkbox"/> LC</li> </ul>		
Nom : Date : Signature :		Référence boîte archive : .....

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019/2020

**Nom** : SADOK

**Prénom** : Sophia Victoria

**Titre de la thèse** : La gestion et la prise en charge des réclamations clients sur un site de production de l'industrie pharmaceutique

**Mots-clés** : Industrie pharmaceutique, site de production, réclamations clients, assurance qualité

---

**Résumé** : L'industrie pharmaceutique a un rôle essentiel dans la Santé Publique et se doit d'assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments qu'elle produit. A ce titre, il lui faut respecter les exigences réglementaires des autorités de santé et mettre en place un système de qualité pharmaceutique approprié comme exigé dans les référentiels opposables. Ce système permet de maintenir un niveau de qualité requis et d'assurer l'amélioration continue du processus mis en place.

Le système de qualité pharmaceutique comprend, à ce titre, la gestion et la prise en charge des réclamations clients. Ces réclamations permettent au site de production et à l'industrie pharmaceutique d'obtenir un retour sur sa fabrication notamment sur la qualité, l'efficacité et la sécurité de ses médicaments. Les réclamations clients doivent être analysées et investiguées dans le but d'identifier une éventuelle défaillance du système et d'élaborer des actions d'amélioration continue à mettre en place et plus particulièrement en cas de récurrence confirmée sur un défaut qualité.

---

**Membres du jury** :

**Président** : Mr KARROUT Youness, Maître de Conférences en Pharmacotechnie Industrielle, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

**Assesseur(s)** : Mme HAMOUDI Mounira, Maître de Conférences en Pharmacotechnie Industrielle, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**Membre(s) extérieur(s)** : Mr BOULEY Jérôme, Pharmacien Assurance Qualité.