

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

**Soutenue publiquement le 13 septembre 2023
Par Mme Flavie CARON**

**La Revue Qualité Produit : un outil d'amélioration continue au service de
la qualité pour le patient**

Membres du jury :

Président : Professeur SIEPMANN Juergen, Professeur de Pharmacotechnie industrielle à la Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille)

Directeur, conseiller de thèse : Professeur SIEPMANN Florence, Professeur de Pharmacotechnie industrielle à la Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille)

Assesseur(s) : Madame SALOMÉ Laura, Docteure en Pharmacie et titulaire de pharmacie d'officine à Godewaersvelde
Monsieur WOJTASIK Jean-Marc, Responsable PQR, Laboratoires LFB
Biomédicaments à Lille

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE

Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
 Assesseur à la Vie de la Faculté
 Responsable des Services
 Représentant étudiant

Anne GARAT
 Emmanuelle LIPKA
 Cyrille PORTA
 Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85

M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87

M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86

M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85
----	---------	-----------	------------------	----

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

REMERCIEMENTS :

Pour débiter, j'aimerais remercier l'ensemble des personnes ayant contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail qui vient achever mes six années d'études en Pharmacie.

Ensuite, plus particulièrement, Merci :

A Monsieur Juergen Siepmann,

Merci pour le grand honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de cette thèse. Merci également pour votre bienveillance et la transmission de vos nombreuses connaissances pendant toutes ces années à la faculté. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Madame Florence Siepmann,

Merci d'avoir accepté de m'accompagner dans la réalisation de ce travail. Merci pour vos précieux conseils et pour le temps que vous m'avez gentiment accordé. Votre bienveillance et votre accessibilité cette année mais également pendant l'ensemble de mes études sont une véritable force et m'ont permis d'avancer sereinement. Je vous en suis sincèrement reconnaissante.

A Madame Laura Salomé,

Je tiens à t'adresser un merci particulièrement chaleureux, pour ton soutien sans faille depuis mes débuts à la pharmacie. Merci pour ta sympathie et ta profonde bienveillance à mon égard. Tu m'as beaucoup appris et tu continues de le faire aujourd'hui. Je suis convaincue que certaines rencontres ne se font pas par hasard et tu en fais partie. Je suis très fière que tu fasses partie de mon jury.

A Monsieur Jean-Marc Wojtasik,

Merci pour ton accueil pendant cette année au sein du service. Merci également pour tes conseils liés à l'élaboration de cette thèse. L'expérience vécue cette année m'aura appris de nombreuses choses, j'en ressors véritablement grandie.

A mes parents,

Un énorme merci pour tout. Le plus difficile dans l'exercice de vous remercier c'est de savoir par où commencer. Merci pour votre indéniable soutien depuis toujours, et pour l'ensemble des valeurs que vous m'avez transmises. L'amour avec lequel vous m'avez entouré et la confiance que vous m'avez toujours témoignée m'ont permis de réussir dans les meilleures conditions possibles. Sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible et je saurai m'en souvenir. Vous continuerez toujours d'être une véritable source d'inspiration, recevez tout mon amour.

A Thomas,

Ces études ne faisaient pas vraiment partie de ton domaine de prédilection, pourtant, tu es l'une des personnes qui m'a le plus aidée. Merci pour ton soutien au quotidien, et encore plus pendant les périodes de révisions et d'examens où tu as été un vrai réconfort. Merci pour ta patience, ta force tranquille et ta joie de vivre qui ont rendu mes journées tellement plus agréables. Nos projets ont été une source de motivation incroyable, continuent de l'être et le seront toujours. Je t'aime du plus profond de mon cœur.

A ma petite sœur Léa,

Merci d'avoir toujours été là pour moi quand j'en avais besoin, et pour tes encouragements depuis le début. Partager ensemble quelques années de notre vie étudiante m'a procuré de merveilleux souvenirs. Je sais que nous pourrons toujours compter l'une sur l'autre, et c'est une formidable chance.

A mes grands-parents,

Merci pour tous les moments partagés ensemble et pour toutes les belles choses que vous m'avez apportées depuis toujours. J'espère vous rendre fiers, peu importe d'où.

A l'ensemble de ma famille : cousins, cousines, oncles, tantes,...

Merci pour vos petits mots et grandes parties de rigolade, qui font toute la différence. Avoir une famille comme vous c'est être riche !

A mes amis,

Merci pour tous ces fous-rires, ces soirées, et ces indénombrables heures à refaire le monde. Vous avez tous, chacun à votre manière, contribué à ce que je suis devenue aujourd'hui.

Mention spéciale à ma binôme **Constance** depuis la 1^{ère} année, tu es une personne fantastique et notre amitié m'est très chère.

A Sophie,

Un grand merci pour ta sympathie et pour toutes les choses que tu m'as apprises. Travailler ensemble le samedi était un plaisir pour moi.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION :	22
II. UN SYSTEME QUALITE DES PRODUITS DE SANTE BIEN RODE	23
1. Les Agences Réglementaires et réseaux de santé	23
1.1. Echelle nationale	23
A. ANSM	23
B. ANMV	24
C. HAS	24
1.2. Echelle Européenne	25
D. EMA	25
E. HMA	25
F. EDQM	26
1.3. Échelle internationale et américaine	26
G. OMS	26
H. FDA	27
I. PIC/S	27
2. Les référentiels réglementaires, normes et lignes directrices	28
2.1. Echelle nationale	28
A. CSP	28
B. Pharmacopée Française	28
2.2. Echelle Européenne	28
C. BPF/GMP	28
D. Pharmacopée Européenne	29
E. Marquage CE	30
2.3. Echelle internationale	30
F. ICH	30
G. ISO	31
3. Le Système de Management de la Qualité (SMQ)	32
A. Définitions	32
La qualité	32

Le management	33
Le management de la qualité	33
B. Objectifs et Principes	33
C. Acteurs	34
Le responsable du management de la qualité (RMQ)	34
La direction	34
La cellule qualité	34
D. Outils	34
L'audit interne	34
La revue de processus	35
Les indicateurs qualité	36
L'enquête de satisfaction	37
E. Description et rôle du Système Qualité	39
F. Description et rôle de l'Assurance Qualité	39
G. Description et rôle du Contrôle Qualité	40
4. Organisation de la documentation	40
A. Pyramide documentaire	40
B. Manuel Qualité	41
III. LA REVUE QUALITE PRODUIT	42
1. Généralités	42
A. Historique / Origine	42
B. Référentiels	42
C. Objectifs de la PQR	48
D. Périmètre, répartition des responsabilités et domaines d'application des PQR	49
E. Fréquence de la revue	51
F. Organisation générale du processus	52
G. Modalités de vérification et d'approbation du rapport	55
2. Fond et forme du rapport	55
A. Les 12 points principaux selon les BPF Européennes	55
- Matières premières et articles de conditionnement	56
- Contrôles en cours de fabrication critiques et contrôles des produits finis	57

- Revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes	58
- Revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et de l'efficacité des actions correctives et préventives prises	60
- Revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyses	61
- Revue des variations d'Autorisation de Mise sur le Marché déposées, octroyées et refusées y compris celles de dossiers pour les pays tiers (exportation seulement)	62
- Revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance	62
- Revue de tous les retours, les réclamations et les rappels liés à des problèmes de qualité des produits ainsi que les investigations correspondantes	63
- Revue de la pertinence de toute autre mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication ou aux équipements	63
- Revue des engagements pris après mise sur le marché, dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations	63
- Statut de qualification des principaux équipements et des utilités	64
- Revue des contrats et/ou cahiers des charges techniques afin de s'assurer qu'ils sont à jour	64
B. Maîtrise statistique (MSP)	65
Capabilités	65
Indice Cp (ou indice de capabilité)	66
Coefficient Cpk (ou coefficient de capabilité process)	67
Coefficient Cpm (ou coefficient de capabilité machine)	68
Cartes de contrôle	68

IV. NOTION D'AMELIORATION CONTINUE, UN ASPECT DE PLUS EN PLUS ANCRE AU SEIN DES INDUSTRIES DE SANTE **70**

1. Définition et principe de l'amélioration continue	70
A. Méthode Lean Six Sigma (LSS)	70
Lean Management	70
Six Sigma	72

B. Démarche Kaizen	73
C. Outils	73
PDCA ou Roue de Deming	73
Méthode des 5S	73
Méthode SMED (Single-Minute Exchange of Dies)	75
5 Pourquoi	75
Approche des “cercles de qualité”	76
Outils de collecte	76
Outils de créativité	76
Outils d’analyse	76
Méthode du “juste à temps” (JAT) ou Méthode Kanban	78
Gemba Walk	78
2. Enjeux	79
3. Points forts et axes d’amélioration de la PQR	79
A. Points forts	79
B. Axes d’amélioration	80
4. Indicateurs de performance	80
V. EXEMPLE D’APPLICATION A UN PRODUIT DU LFB, DES PISTES D’AMELIORATIONS PROPOSEES	82
1. Exemple concret	82
A. Mise en contexte et description du cas concret	82
B. Retour sur l’année 2019	84
C. Retour sur l’année 2020	88
D. Retour sur l’année 2021	90
E. Retour sur l’année 2022	90
VI. OUVERTURE SUR UNE EVENTUELLE RESSEMBLANCE AVEC D’AUTRES PROCESSUS CONCERNANT LES DM OU DMDIV	92
1. Réglementation des Dispositifs Médicaux (DM)	92
A. Généralités	92
B. Classification des DM	93

2. Réglementation des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DMDIV)	94
A. Généralités	94
B. Classification des DMDIV	94
3. Post Market Surveillance (PMS)	95
A. Référence aux règlements applicables aux DM et DMDIV	95
B. Etapes d'un PMS	96
4. Periodic Safety Update Report (PSUR)	98
A. Référence aux règlements applicables aux DM et DMDIV	98
5. Délais imposés et champs d'application	99
A. Dispositifs médicaux	99
B. Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro	100
6. Comparaison avec l'exigence PQR	101
A. Similitudes	101
B. Différences	102
VII. CONCLUSION	103

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : PROCESSUS D'AUDIT INTERNE, SOURCE : "PRESENTATION DU CNRS, DIRECTION DE L'AUDIT INTERNE", SEPTEMBRE 2018 ⁽⁴²⁾	35
FIGURE 2 : ORGANISATION DE LA REVUE DE PROCESSUS, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS ...	36
FIGURE 3 : LES 5 CRITERES DE LA METHODE SMART, SOURCE : "COMMENT FORMULER UN OBJECTIF SMART ?" ⁽⁴⁵⁾	37
FIGURE 4 : LA ROUE DE DEMING, REPRESENTATION DU PROCESSUS D'AMELIORATION CONTINUE, SOURCE : "QU'EST-CE QUE LA ROUE DE DEMING PDCA ?" ⁽⁴⁷⁾	38
FIGURE 5 : APPROCHE PROCESSUS DU SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	38
FIGURE 6 : PYRAMIDE DOCUMENTAIRE, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS.....	41
FIGURE 7 : ORGANIGRAMME DU PERIMETRE DES RESPONSABILITES PQR, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	50
FIGURE 8 : EXEMPLE DE TABLEAU D'EVALUATION DES PQR, SOURCE : LABORATOIRE BAYER HEALTHCARE ..	51
FIGURE 9 : ORGANIGRAMME D'ORGANISATION DE L'EXERCICE PQR EN FONCTION DU NOMBRE DE LOTS, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	52
FIGURE 10 : EXEMPLE D'UN MAIL DE LANCEMENT, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	53
FIGURE 11 : LOGIGRAMME DE CONCLUSION SUR LA MAITRISE DU PROCEDE, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	54
FIGURE 12 : SCHEMA DU PROCESSUS PQR ET DELAIS ASSOCIES, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	55
FIGURE 13 : EXEMPLE DE REALISATION DE LA PARTIE SUR LA RECEPTION DES LOTS DE MP ET AC, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	56
FIGURE 14 : EXEMPLE DE REALISATION DE LA PARTIE SUR LE SUIVI DES MP, AC ET DE LEURS FOURNISSEURS, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	57
FIGURE 15 : EXEMPLE DE REALISATION DE LA PARTIE DES LABORATOIRES DE CONTROLE, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	58
FIGURE 16 : EXEMPLE DE REALISATION DE LA PARTIE DU SERVICE CERTIFICATION DES LOTS, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	59
FIGURE 17 : EXEMPLE DE L'EXTRACTION D'OOS AVEC RECHERCHE D'IMPACT SUR LES LOTS, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	59
FIGURE 18 : EXEMPLE DE REALISATION D'UNE PARTIE DU BILAN DEVIATIONS, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	60
FIGURE 19 : EXEMPLE DE REALISATION DU BILAN CHANGE CONTROL, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	62
FIGURE 20 : EXEMPLE DE REALISATION DU BILAN STABILITES, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	63
FIGURE 21 : REPRESENTATION GRAPHIQUE D'UNE LOI NORMALE, SOURCE : "FICHE OUTIL : LA CAPABILITE" ⁽⁵⁹⁾	66
FIGURE 22 : EXEMPLE D'UNE CARTE DE CONTROLE, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	69
FIGURE 23 : ILLUSTRATION DES 7 MUDAS, SOURCE : "7 WASTES ACCORDING TO LEAN MANUFACTURING" ⁽⁶⁷⁾	71

FIGURE 24 : ILLUSTRATION DU SIX SIGMA, SOURCE : “LES SIX SIGMA” ⁽⁷⁰⁾	72
FIGURE 25 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DE LA METHODE 5S, SOURCE : “LA METHODE DES 5S OU LA STANDARDISATION DU TRAVAIL, PAR QUOI COMMENCER ?” ⁽⁷²⁾	74
FIGURE 26 : EXEMPLE D’APPLICATION IMAGEE DE LA METHODE 5S, SOURCE : “LES 5S : ÇA VAUT VRAIMENT LE COUT !” ⁽⁷³⁾	74
FIGURE 27 : EXEMPLE D’UTILISATION DU MANAGEMENT VISUEL, SOURCE : “QUELQUES EXEMPLES DE MANAGEMENT VISUEL POUR VOTRE ENTREPRISE” ⁽⁷⁴⁾	75
FIGURE 28 : ILLUSTRATION DE LA METHODE DES 5 POURQUOI, SOURCE : “LE 5 POURQUOI” ⁽⁷⁷⁾	76
FIGURE 29 : ILLUSTRATION DU DIAGRAMME D’ISHIKAWA, SOURCE : “LE DIAGRAMME D’ISHIKAWA : DEFINITION, PRINCIPE ET EXEMPLE” ⁽⁸⁰⁾	77
FIGURE 30 : ILLUSTRATION DU DIAGRAMME DE PARETO, SOURCE : “DIAGRAMME PARETO : APPLIQUER LE PRINCIPE DE PARETO ET L’ANALYSER” ⁽⁸¹⁾	77
FIGURE 31 : ILLUSTRATION DES ALERTES SUR LE TAUX DE SODIUM A L’ETAPE ALBUMINE STABILISEE EN 2022, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	82
FIGURE 32 : EXTRAIT DE LA PRESENTATION DES RECURRENCES DE DEVIATIONS CONCERNANT LES TAUX DE SODIUM DANS LA PQR 2019, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	83
FIGURE 33 : ILLUSTRATION DES ALERTES SUR LE TAUX DE SODIUM A L’ETAPE ALBUMINE STABILISEE EN 2020, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	83
FIGURE 34 : ILLUSTRATION DES ALERTES SUR LE TAUX DE SODIUM A L’ETAPE ALBUMINE STABILISEE EN 2021, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	84
FIGURE 35 : ILLUSTRATION DE L’UTILISATION DE LA METHODE DES 5M, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	85
FIGURE 36 : ILLUSTRATION DES INVESTIGATIONS CONCERNANT LES CAUSES, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	85
FIGURE 37 : ILLUSTRATION D’UN EXEMPLE DE RECHERCHE DE CAUSES RACINES, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	86
FIGURE 38 : ILLUSTRATION DE LA CARTE DE CONTROLE DU DEBIT DU NEBULISEUR, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS.....	87
FIGURE 39 : REPRESENTATION DES VALEURS D’OSMOLALITE ET DE SODIUM OBSERVEES POUR L’ENSEMBLE DES LOTS PRODUITS ENTRE JANVIER 2018 ET MI-JUIN 2020, SOURCE : LABORATOIRE LFB BIOMEDICAMENTS	89
FIGURE 40 : SURVEILLANCE APRES COMMERCIALISATION D’UN LOGICIEL DISPOSITIF MEDICAL (DM OU DMDIV), INFORMATIONS ISSUES DU REGLEMENT (UE) 2017/745 RELATIF AUX DM, SOURCE : ARTICLE DE MAURICE NAVARRO ⁽⁹⁵⁾	97
FIGURE 41 : TABLEAU RECAPITULATIF DES EXIGENCES DU REGLEMENT 2017/745 EN TERMES DE PMS ET PSUR, SOURCE : ARTICLE DE MAURICE NAVARRO ⁽⁹⁵⁾	100
FIGURE 42 : TABLEAU RECAPITULATIF DES EXIGENCES DU REGLEMENT 2017/746 EN TERMES DE PMS ET PSUR, SOURCE : ARTICLE DE MAURICE NAVARRO ⁽⁹⁵⁾	101

TABLE DES ABREVIATIONS :

AC	Articles de conditionnement
AELE	Association Européenne de Libre Échange
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANMV	Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AQ	Assurance Qualité
AQF	Assurance Qualité Fournisseurs
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CFR	Code Federal Regulation
CQ	Contrôle Qualité
D	Dispersion
DM	Dispositifs Médicaux
DMDIV	Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines (Direction Européenne de la qualité du médicament et soins de santé)
EEE	Espace Economique Européen
EMA	European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)
EPPI	Eau Pour Préparation Injectable
FDA	Food and Drug Administration
GMP	Good Manufacturing Practices
HAS	Haute Autorité de Santé
HCA	Hors Critère d'Acceptation
HLA	Hors Limite d'Alerte
HMA	Heads of Medicines Agencies
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IIA	Institute of Internal Auditors
ISO	International Organization of Standardization

IT	Intervalle de tolérance
JAT	Juste A Temps
KPI	Key Performance Indicator
LSS	Lean Six Sigma
MP	Matières Premières
MSP	Maîtrise Statistique des Procédés
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
OOS	Out Of Specifications
OOT	Out Of Trends
Ph.Eur.	Pharmacopée Européenne
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PMS	Post Market Surveillance (Surveillance Post Commercialisation)
PR	Pharmacien Responsable
PSUR	Periodic Safety Update Report (Rapport Périodique Actualisé de Sécurité)
RMQ	Responsable du Management de la Qualité
SMED	Single-Minute Exchange of Dies
SMQ	Système de Management de la Qualité
SMR	Service Médical Rendu
SQ	Système Qualité
UE	Union Européenne
WHO	World Health Organization

I. Introduction :

Depuis toujours, la santé fait partie des préoccupations de tous, occupant une place importante dans le quotidien de chacun. Chimistes, chercheurs, professionnels de santé et bien d'autres acteurs, tous majeurs, bataillent ensemble avec un objectif commun : soigner.

Dans ce contexte et depuis de nombreuses années, la qualité des produits de santé est devenue un aspect incontournable de la chaîne du soin afin de garantir à chaque patient les chances de guérison les plus prometteuses. En ce sens, les systèmes qualité des industries de santé dans leur globalité constituent un secteur en constante évolution, fait de beaucoup de rigueur et de défis en permanence. Divers outils se mettent en place pour satisfaire ce haut niveau d'exigences, où la Revue Qualité des Produits occupe une place importante.

Dans ce document, j'ai tout d'abord souhaité présenter l'organisation générale des systèmes qualité dans les industries de santé. Cela m'a permis de mieux replacer la Revue Qualité Produit dans son contexte réglementaire omniprésent. Ces aspects plutôt théoriques ont ensuite laissé place aux facettes davantage organisationnelles de ce processus. Je me suis alors attardée aussi bien sur le fond que sur la forme de ce rapport, montrant l'intérêt de chaque partie et leurs mises en application. Plus tard, j'ai choisi d'appuyer le contexte d'amélioration continue pour lequel la Revue Qualité Produit représente un réel point d'ancrage, en illustrant à la suite mes propos à travers un exemple concret d'une entreprise pharmaceutique produisant des médicaments stériles. Dans un dernier temps, j'ai voulu élargir la portée de ma réflexion à des processus potentiellement ressemblant concernant les domaines des Dispositifs Médicaux (DM) ou Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DMDIV).

II. Un système qualité des produits de santé bien rodé

Les produits de santé évoluent dans un contexte de plus en plus encadré. En effet, des dispositions préétablies et systématiques destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité sont largement mises en place.

1. Les Agences Réglementaires et réseaux de santé

1.1. Echelle nationale

A. ANSM

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est un établissement public à caractère administratif financé par l'Etat et placé sous tutelle du Ministère chargé de la santé. Cette agence a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité du médicament et des produits de santé. Autrefois appelée AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), elle a été substituée par l'ANSM le 1er Mai 2012 qui a repris ses missions avec de nouvelles responsabilités. Son champ d'action est large, il s'applique à la fois aux médicaments et aux matières premières, aux dispositifs médicaux, aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, aux produits biologiques d'origine humaine, aux produits thérapeutiques annexes, aux produits cosmétiques, etc. L'ANSM a pour mission d'évaluer la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité des produits de santé précédemment cités tout au long de leur cycle de vie. Pour ce faire, différentes missions sont plus particulièrement de son ressort :

- Évaluer l'évolution du rapport bénéfice/risque des médicaments sur le marché
- Encadrer les prescriptions hors AMM
- Promouvoir la recherche académique sur la sécurité d'emploi des médicaments
- Encadrer la publicité
- Informer sur les bénéfices et les risques des produits encadrés.

Au niveau de l'Etat Français, c'est l'ANSM qui octroie l'AMM par la procédure nationale.

Son rôle est en quelque sorte similaire à celui de l'EMA mais il se cantonne au territoire français. (1)

B. ANMV

L'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) fait partie de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) (2). En France, il s'agit de l'autorité compétente en termes d'évaluation et de gestion du risque pour le médicament vétérinaire. Ses principales missions sont les suivantes :

- Évaluer les dossiers d'AMM des médicaments vétérinaires
- Évaluer les dossiers de limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires acceptables dans les denrées animales
- Surveiller la qualité des médicaments vétérinaires et leurs risques d'effets indésirables
- Surveiller les établissements pharmaceutiques vétérinaires
- Encadrer la publicité pour les médicaments vétérinaires
- Autoriser les essais cliniques de médicaments vétérinaires (3)

C. HAS

La Haute Autorité de Santé (HAS) est une autorité publique indépendante à caractère scientifique. Elle vise à développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social au bénéfice des usagers.

Ses principales missions sont :

- L'évaluation des produits de santé
- La recommandation des bonnes pratiques, dans un objectif d'harmonisation
- La mesure et l'amélioration des indicateurs de qualité et de sécurité des soins

Pour cela, rigueur scientifique, indépendance ainsi que transparence sont des valeurs qu'elle défend.

En ce qui concerne sa mission d'évaluation des produits de santé, la commission de la transparence de la HAS évalue, après l'AMM accordée, le SMR (Service Médical Rendu) et l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu). En fonction notamment de la gravité de la pathologie dans laquelle il est indiqué, le SMR permet de déterminer un taux de remboursement pour le médicament. D'autre part, l'ASMR permet de fixer un prix au médicament par rapport aux progrès apportés par ce dernier. (4)

1.2. Echelle Européenne

D. EMA

L' "European Medicines Agency" ou Agence Européenne des Médicaments est une agence décentralisée de l'Union Européenne (UE) dont le siège est situé à Amsterdam (5). Sa mission est la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation et la supervision des médicaments. En ce sens, il est évident qu'elle travaille en étroite collaboration avec les autorités réglementaires des États membres de l'UE encadrant les médicaments humains et vétérinaires, ainsi que l'Espace Economique Européen (EEE). En place depuis 1995, l'EMA est chargée de l'évaluation scientifique, de la surveillance et de la pharmacovigilance des médicaments développés par des entreprises pharmaceutiques avec pour but leur utilisation dans l'UE. (6)

Cette agence est donc actrice de différentes missions telles que :

- Faciliter le développement des médicaments et leur accessibilité
- Évaluer les demandes d'autorisation de mise sur le marché
- Surveiller la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie
- Fournir des informations aux professionnels de santé ainsi qu'aux patients (5)

Il s'agit d'une organisation reposant sur un travail en réseau, dont les activités font intervenir des milliers d'experts de toute l'Europe. (7)

En ce qui concerne les demandes d'AMM, l'EMA est chargée de la procédure dite "centralisée" qui permet l'accès au marché unique communautaire par la Commission européenne. (6)

E. HMA

Le réseau des "Heads of Medicines Agencies" (HMA) est constitué de 27 États membres de l'Union Européenne et de 3 états membres de l'EEE. Aussi, il se compose de 44 autorités nationales compétentes en matière de produits humains, vétérinaires et mixtes. Ce réseau travaille en étroite collaboration avec l'EMA et la Commission Européenne pour le travail européen de réglementation des médicaments. Il coordonne les procédures d'AMM non centralisées (la procédure décentralisée et la procédure de reconnaissance mutuelle). De plus, le réseau HMA travaille sur des points importants relatifs aux médicaments tels que la réglementation, l'échange d'informations, les développements informatiques et le partage des bonnes pratiques. En somme, son implication est importante pour l'articulation de la cohérence réglementaire européenne des médicaments. (8) (9)

F. EDQM

L' "European Directorate for the Quality of Medicines" (EDQM) ou Direction Européenne de la qualité du médicament et soins de santé est une direction du Conseil de l'Europe. Les normes qu'elle élabore sont publiées dans la Pharmacopée Européenne, dont elle est responsable. Cette organisation a pour mission principale de contribuer à l'accessibilité des médicaments et à la qualité des soins de santé afin de promouvoir et protéger la santé humaine et animale.

Elle permet, entre autres :

- La création et l'accès à des normes officielles au sein des Etats signataires de la convention concernant la Pharmacopée Européenne pour le contrôle qualité et la fabrication des médicaments
- L'accord de certificats de conformité
- La création de nouvelles normes et principes d'éthique (en ce qui concerne la transfusion sanguine, la transplantation d'organes, les tissus et cellules)
- La création d'un réseau des Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments (OMCL)
- La participation à la lutte contre la contrefaçon des produits de santé
- L'élaboration de lignes directrices relatives au suivi pharmaceutique (10)

1.3. Échelle internationale et américaine

G. OMS

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou "World Health Organization" (WHO) en anglais est une agence spécialisée de l'Organisation des Nations Unies (ONU) et compte 194 Etats membres (11). Son but est d'améliorer les perspectives d'avenir et la santé future partout et pour tous.

Ses principaux domaines sont :

- Les maladies transmissibles et non transmissibles (prévention et traitement)
- La préparation, la surveillance, l'alerte et la réponse aux crises (en cas d'épidémie notamment)
- L'extension de la couverture vaccinale dans les pays nécessiteux
- Les systèmes de santé ainsi que la promotion de la santé tout au long de la vie, notamment avec l'accès aux médicaments
- La recherche en santé publique (12) (13)

L'OMS organise l'action sanitaire internationale en incitant les partenariats entre les différents acteurs de la santé.

H. FDA

La "Food and Drug Administration" (FDA) est l'agence appartenant au gouvernement américain pour les produits alimentaires et médicaux. Elle est responsable de la protection de la santé publique en garantissant l'innocuité, l'efficacité et la sécurité des médicaments humains, vétérinaires, des produits biologiques et des dispositifs médicaux. De plus, les cosmétiques, les denrées alimentaires, les produits émetteurs de radiations ainsi que les produits du tabac sont régulés par cette même agence aux Etats-Unis. La FDA est un acteur central, et l'impact de ses décisions est considérable.

Pour le secteur pharmaceutique, en dehors des autorisations de mise sur le marché, elle supervise la recherche, le développement préclinique et clinique, la production et la commercialisation.

La FDA reconnaît officiellement depuis 2015 l'ANSM et l'autorise à inspecter les sites pharmaceutiques français en son nom. (14)

I. PIC/S

Le "Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme" (PIC/S) décrit à la fois la convention sur l'inspection pharmaceutique (PIC) et le Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC Scheme) : ils fonctionnent parallèlement. Le PIC/S a été créé sur la base du PIC en 1995 fondée par l'Association Européenne de Libre Échange (AELE).

Il s'agit d'un accord de coopération entre les différentes autorités réglementaires, de manière informelle, à propos des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Il se compose à l'heure actuelle de 54 administrations participantes venant des quatre coins du monde, originaires de 50 pays différents. N'importe quelle autorité peut y entrer, à condition d'avoir un système d'inspection BPF comparable. Son objectif est d'harmoniser les procédures d'inspection en créant des normes BPF communes ainsi qu'en formant les inspecteurs. (15)

2. Les référentiels réglementaires, normes et lignes directrices

2.1. Echelle nationale

A. CSP

Le Code de la Santé Publique (CSP) créé en 1953 contient des textes législatifs qui régissent tous les aspects de la santé publique en France. Les règles relatives à l'industrie y sont inscrites par le pouvoir législatif et sont issues de la directive 2001/83/CE. Il est le garant de la déontologie médicale. Il comporte six parties :

- Le droit des personnes en matière de santé
- Le droit particulier propre à certaines populations
- Le droit particulier propre à certaines maladies et dépendances
- Le droit des professions de santé
- Le droit des produits de santé
- Le droit des établissements et services de santé (16)

B. Pharmacopée Française

La Pharmacopée Française est constituée des seuls textes strictement nationaux applicables par voie d'arrêtés ministériels publiés au Journal officiel de la République française. Elle complète de cette manière la Ph.Eur en France. La onzième édition est celle aujourd'hui en vigueur. C'est l'ANSM qui prépare et publie la Pharmacopée Française. (17)

2.2. Echelle Européenne

C. BPF/GMP

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing Practices (GMP) en anglais sont un ensemble de principes qui permet aux fabricants de produits de mettre en place un processus industriel efficace et de garantir que la qualité fasse partie de l'organisation et des processus concernés. Apparue dans les années 1960 aux Etats-Unis suite à l'affaire du thalidomide, ce système permet de garantir que les produits répondent aux normes de qualité ainsi qu'aux directives. Le principe directeur des BPF est que la qualité soit intégrée au produit et non plus simplement testée dans un produit fini. Les fabricants doivent mettre en place les BPF conformément au gouvernement de leur pays respectif.

Les BPF françaises (apparues pour la première fois en 1978) sont constituées de 4 grandes parties, à savoir :

- Les BPF des produits à usage humain
- Les BPF pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments
- Les documents relatifs aux BPF
- Le guide des BPF spécifiques aux médicaments de thérapie innovante

Aussi, diverses annexes viennent compléter ces informations, par exemple pour la fabrication des médicaments stériles (Annexe 1), la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques (Annexe 3), etc.

Concernant plus particulièrement la partie 1 des BPF, elle est constituée des 9 chapitres essentiels suivants :

- Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique
- Chapitre 2 : Personnel
- Chapitre 3 : Locaux et Matériel
- Chapitre 4 : Documentation
- Chapitre 5 : Production
- Chapitre 6 : Contrôle de la qualité
- Chapitre 7 : Activités externalisées
- Chapitre 8 : Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments
- Chapitre 9 : Auto-inspections

Ce sont des points systématiquement vérifiés lors d'inspections. (18) (19) (20)

D. Pharmacopée Européenne

La Pharmacopée Européenne (Ph.Eur) est un ouvrage réglementaire qui englobe différentes normes de qualité officielles concernant, en Europe, les médicaments et leurs substances composantes, participant ainsi à la santé publique. Celle-ci constitue une véritable référence en matière de contrôle qualité.

Depuis janvier 2023 (21), la onzième édition de cette Ph.Eur. est entrée en vigueur dans 39 pays d'Europe signataire de la Convention relative à l'élaboration de la Pharmacopée Européenne. C'est l'EDQM qui prépare et publie cet ouvrage unique.

La législation de l'UE inscrit la conformité aux monographies de la Ph. Eur. comme une exigence pour l'AMM des médicaments en Europe : on dit qu'elle possède un caractère juridiquement contraignant. (22)

E. Marquage CE

Le marquage CE est un marquage réglementaire qui permet d'engager la responsabilité du fabricant quant à certaines obligations.

Les DM et DMDIV, comme les médicaments, doivent répondre à certaines exigences pour pouvoir être mis sur le marché. En effet, ils se doivent d'être conformes aux exigences des directives européennes pour accéder au marché de l'Union Européenne. Dans ce cadre, l'intervention d'un organisme notifié comme le GMED par exemple est nécessaire. Ce dernier interviendra afin de renseigner les entreprises sur la réglementation et les procédures qu'ils doivent suivre, les aider à classer leurs produits et délivrer les différentes attestations nécessaires au marquage CE. (23)

Le GMED est l'organisme notifié reconnu par l'ANSM pour l'évaluation de la conformité des DM au titre du nouveau règlement 2017/745. (24)

2.3. Echelle internationale

F. ICH

L' "International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use" (ICH) ou Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain est une structure internationale qui réunissait à l'origine l'industrie pharmaceutique et les autorités réglementaires d'Europe, des Etats-Unis et du Japon. Son objectif est d'harmoniser les différents règlements et données pour garantir une certaine sûreté, qualité et efficacité des actions de l'ensemble des pays inclus au niveau des médicaments. Depuis sa création, d'autres agences réglementaires sont venues agrandir cette structure comme le Canada, la Suisse, le Brésil, la Chine, la Turquie ou encore l'Arabie Saoudite par exemple. Sa création a marqué une réelle avancée grâce à la reconnaissance mutuelle progressive des données. Ainsi, les études ont pu davantage se partager afin de mettre à disposition de nouveaux médicaments plus rapidement. (25)

Parmi les lignes directrices publiées, certaines sont essentielles en terme de qualité des produits, notamment :

- ICH Q8 (Développement pharmaceutique) : elle aborde les principes de la qualité dès les prémices du développement.
- ICH Q9 (Management du risque qualité) : elle définit les principes du management des risques en matière de qualité afin de prendre des décisions

éclairées sur les actions à mettre en place pour garantir la qualité des produits. (26)

- ICH Q10 (Système Qualité Pharmaceutique) : celle-ci intervient en complément de l'ICH Q8 et ICH Q9. Incluant les exigences réglementaires BPF, elle décrit un modèle de système qualité qui peut être suivi tout au long du cycle de vie d'un produit.

G. ISO

L' "International Organization of Standardization" ou l'Organisation Internationale de Normalisation est un organisme de normalisation international non gouvernemental et indépendant. Le sigle "ISO" est choisi pour être celui utilisé dans toutes les langues. Il regroupe des représentants pour 167 pays afin d'établir des normes internationales industrielles et commerciales, appelées "normes ISO". Parmi les normes ISO les plus connues figure la norme ISO 9000 à propos du Management de la qualité. (27)

La norme ISO 9001 décrit les critères applicables à un Système de Management de la Qualité (SMQ). Cette norme ISO est la seule de la famille ISO 9000 à pouvoir servir à une certification. Ainsi, elle repose sur différents principes du SMQ que nous détaillerons plus tard dans une autre partie. (28)

La norme ISO 9004 présente des lignes directrices encadrant la gestion des performances durables d'un organisme. Elle permet l'identification de ses forces, de ses faiblesses, des améliorations possibles et des changements. (29)

Ce sont les trois normes ISO essentielles en termes de qualité.

3. Le Système de Management de la Qualité (SMQ)

Le SMQ est défini par la norme ISO 9000 comme un “système de management permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité”. Ainsi, le SMQ est l'organisation mise en place par une entreprise (ou un organisme) pour atteindre sa politique et ses objectifs qualité. Ce système a été conçu de manière à satisfaire les exigences de l'ICH, de la FDA, et de l'ANSM.

A. Définitions

La qualité

La notion de qualité est une notion ancienne et qui s'est bâtie aux quatre coins du monde. En partie, elle nous vient du taylorisme, qui défend “la meilleure façon de produire”. Cet engouement autour de la qualité est omniprésent dans l'ensemble des industries, qu'elles soient de santé ou non. La qualité n'étant pas un critère absolu mais plutôt un critère spécifique à chaque utilisateur ou utilisation : des niveaux de qualité en fonction de l'intérêt thérapeutique du produit de santé sont importants.

La norme ISO 9000 définit la notion de qualité comme “L'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences”. En outre, la qualité n'est pas le reflet de la performance maximale mais plutôt celui de la performance spécifiée.

En réalité, la qualité peut se diviser en deux parties : la qualité interne et la qualité externe, qui fonctionnent en symbiose.

- La qualité interne correspond à ce qui est mis en place au sein de l'entreprise pour développer son fonctionnement
- La qualité externe, quant à elle, correspond au niveau de satisfaction du client par rapport à leurs attentes. (30)

L'objectif de chaque entreprise est de trouver un certain équilibre entre d'un côté l'optimisation de cette qualité pour satisfaire les potentiels clients et d'un autre côté l'optimisation des coûts engendrés par la production. Cette ambivalence entre les objectifs est un combat de tous les jours pour être rentable et irréprochable à la fois. Une entreprise est considérée comme performante lorsque le triptyque “coût-délai-qualité” est bien en place. (31)

Le management

Selon la norme ISO, un système de management est “l’ensemble des processus par lesquels un organisme gère les éléments corrélés ou en interaction de ses activités afin d’atteindre ses objectifs”.

Il s’agit donc d’un ensemble de règles et de normes pouvant servir à cadrer différentes activités. (32) (33)

Le management de la qualité

En toute logique, le management de la qualité est donc un ensemble d’activités à coordonner pour orienter et/ou contrôler un organisme en matière de qualité.

B. Objectifs et Principes

Décrits dans la norme ISO 9000, les objectifs ou principes du SMQ sont au nombre de sept.

- L’adoption d’une orientation client efficace : satisfaire les exigences clients et surpasser leurs attentes, c’est l’objectif principal du management de la qualité.
- Création d’un leadership : établissement de la finalité et des orientations par les dirigeants, à tous les niveaux. Incitation à tout mettre en œuvre pour atteindre les objectifs.
- L’implication du personnel : compétences, implication et habilitation du personnel pour valoriser l’activité de l’entreprise.
- La réalisation d’une approche processus : compréhension et gestion des activités dans un système cohérent pour optimiser les performances.
- L’amélioration continue : volonté constante de faire mieux pour créer de nouvelles opportunités et pour réagir en cas de variations des conditions de production notamment.
- La prise de décision fondée sur des preuves : prise de décisions suite à l’analyse de différentes données et informations exactes pour obtenir des performances durables.
- Le management des relations avec toutes les parties intéressées : gestion des relations avec les parties influant les performances, et investir dans la gestion de leur réseau de prestataires et fournisseurs. (34) (35) (36) (37) (38)

C. Acteurs

Le responsable du management de la qualité (RMQ)

Il est le représentant de la direction et a été nommé par le directeur. Pour que l'organisation mise en place soit la plus efficace possible, il est nécessaire que le RMQ soit à l'écoute des différents interlocuteurs et qu'il puisse entendre les contraintes liées à chacun. Tout au long de l'évolution du processus, il veille à organiser et vérifier le bon fonctionnement des activités du système. Connaisseur de la norme ISO, il aiguille les secteurs dans la rédaction des documents qualité et dans l'organisation. Il s'occupe de l'organisation des réunions de la cellule qualité, des revues de direction et des audits internes.

La direction

Son rôle est essentiel pour encadrer la mise en place de ce système et pour encourager les différents services dans l'appropriation de ce processus. La globalité de ce système n'a de sens que si l'ensemble des acteurs y participe. Ainsi, la direction doit jouer un rôle de soutien à l'adhésion.

La cellule qualité

La cellule qualité est constituée de tous ceux qui le désirent et qui sont intéressés par le management de la qualité et au moins un représentant de chaque secteur concerné par la démarche. Son rôle et son implication sont essentiels car ce sont des acteurs directement en lien avec le "terrain" et donc de première ligne. (34)
(39)

D. Outils

Un SMQ nécessite un suivi régulier et une surveillance au cours du temps pour s'assurer qu'il reste performant.

L'audit interne

D'après l'Institute of Internal Auditors (IIA), "L'audit interne est une activité indépendante et objective qui donne à une organisation une assurance sur le degré de maîtrise de ses opérations, lui apporte ses conseils pour les améliorer, et contribue

à créer de la valeur ajoutée. Il aide cette organisation à atteindre ses objectifs en évaluant, par une approche systématique et méthodique, ses processus de management des risques, de contrôle, et de gouvernance, et en faisant des propositions pour renforcer leur efficacité”. (40) (Fig. 1)

En somme, il s’agit donc d’un processus organisé par l’entreprise pour éventuellement détecter les défauts engendrés par une partie de son fonctionnement. L’auditeur interne est donc la personne chargée du recueil des multiples informations et analyses auprès des différents services de l’entreprise.

Une fois les conclusions tirées, ce processus doit permettre de mettre en place des actions afin de résoudre les manquements ou dysfonctionnements (modification des procédures internes, changement d’organisation, ...). Toutes les analyses sont compilées dans un rapport et destiné à la direction générale de l’entreprise. (41)

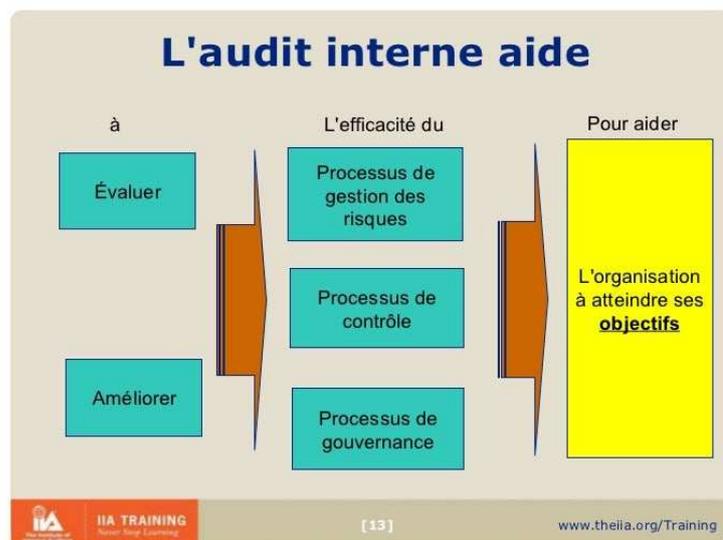


Figure 1 : Processus d’audit interne, source : “Présentation du CNRS, direction de l’audit interne”, Septembre 2018 ⁽⁴²⁾

La revue de processus

La revue de processus est un outil de management de l’organisation. Ce sont les acteurs du processus qui pratiquent l’auto-contrôle.

Les revues de processus ont pour objectifs de maintenir les processus en bon état de fonctionnement et de leur apporter de l’amélioration. Elles ont pour objet de :

- Partager la connaissance des processus concernés ;
- Rapprocher les visions stratégiques et opérationnelles

- Définir et partager les objectifs d'amélioration,
- Suivre la performance des processus par rapport aux objectifs définis,
- Proposer et décider des évolutions et mettre en place les plans d'actions nécessaires
- Suivre les actions décidées

Son organisation est définie au sein même de l'entreprise (Fig. 2) :

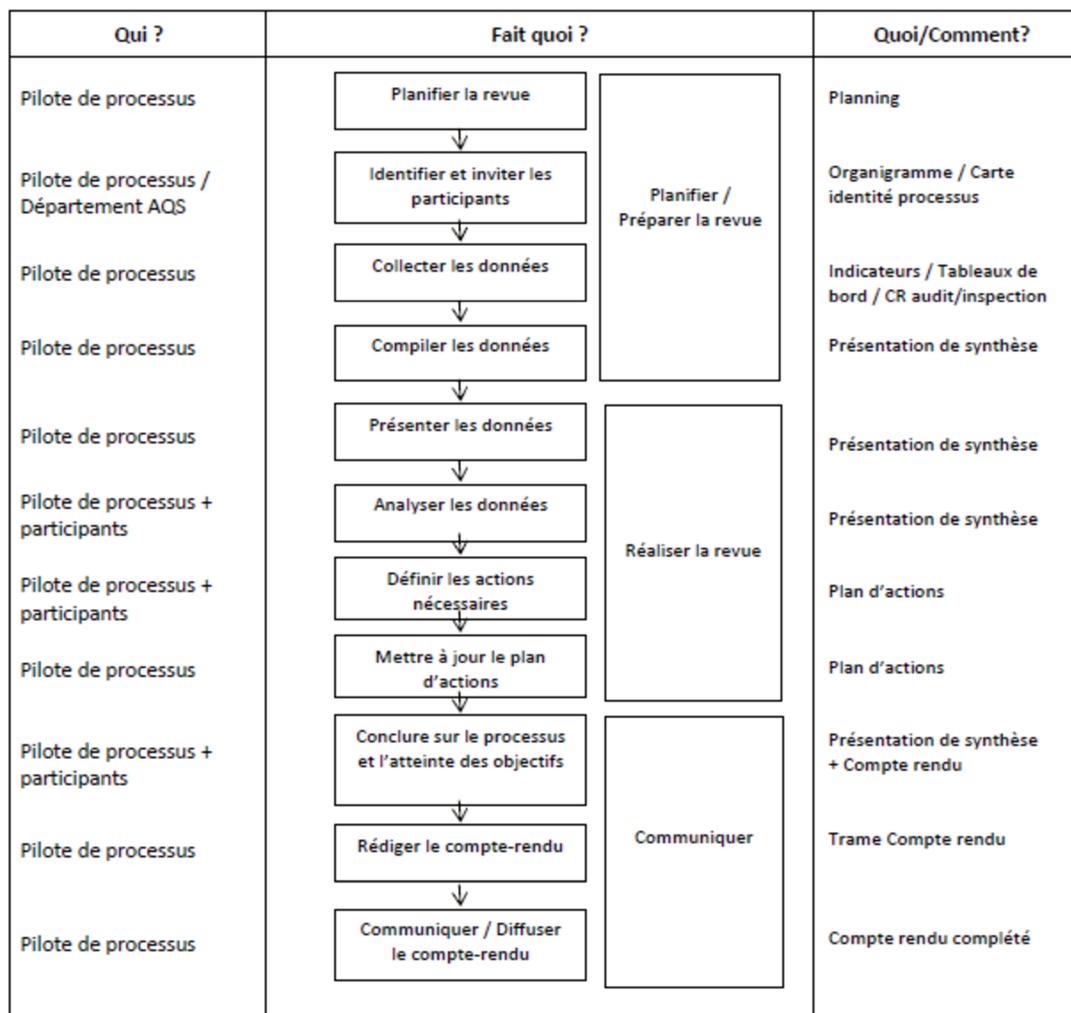


Figure 2 : Organisation de la revue de processus, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

Les indicateurs qualité

Les indicateurs qualité sont des éléments observables, mesurables qui permettent de juger qualitativement ou quantitativement l'amélioration ou la dégradation d'un paramètre, d'un procédé ou d'un processus. En somme, ils permettent d'identifier l'état d'un événement ou d'un fait. En effet, après évaluation on

pourra les comparer à une valeur cible qui représente un objectif. Ainsi, ils donnent pour indications aux différents acteurs les objectifs à atteindre ainsi que les limites à ne pas dépasser. (43)

Il faut bien sûr qu'ils soient pertinents et qu'ils suivent le plus possible la méthode "SMART". (44)

La méthode SMART permet de fixer des objectifs se basant sur les 5 critères suivants (Fig. 3) :

- S pour Spécifique : doit être précis, clair et compréhensible par tous
- M pour Mesurable : doit inclure une quantité, une fréquence, une qualité ou un coût
- A pour Atteignable ou Ambitieux : doit nous permettre de donner le meilleur de nous-même
- R pour Réalisable : doit prendre en compte les ressources et le contexte
- T pour Temporellement défini : doit avoir une date de début et de fin



Figure 3 : Les 5 critères de la méthode SMART, source : "Comment formuler un objectif smart ?" (45)

L'enquête de satisfaction

L'enquête de satisfaction permet de recueillir directement l'avis du client sur les biens et les services proposés par l'entreprise. Ces enquêtes permettent de déceler des pistes d'amélioration et de prioriser certaines actions pour résoudre au mieux les éventuelles insatisfactions. Ainsi, cet outil est un excellent générateur d'indicateurs qualité tels que décrits précédemment. (46)

Les enquêtes de satisfaction font partie intégrante des attentes énoncées dans la norme ISO 9001 : elle se situe au cœur du processus d'amélioration continue et s'inscrit dans la démarche PDCA (Plan, Do, Check, Act). (Fig.4) (34)



Figure 4 : La roue de Deming, représentation du processus d'amélioration continue, source : "Qu'est-ce que la roue de Deming PDCA ?" (47)

Chaque processus issu du SMQ sera géré selon ce concept de "Roue de DEMING" :

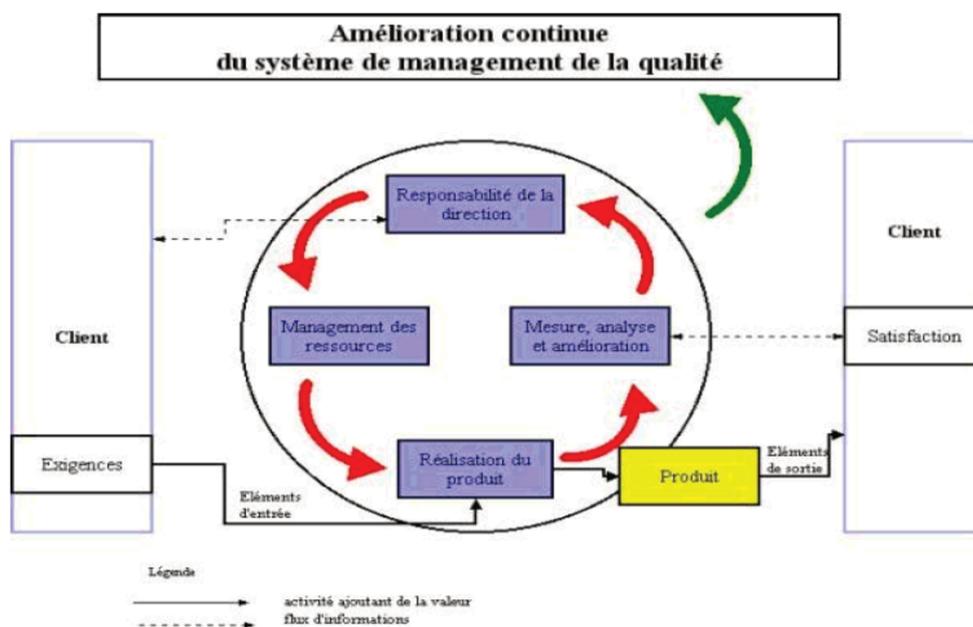


Figure 5 : Approche processus du Système de Management de la Qualité, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

Ainsi, l'amélioration continue du SMQ se fait selon ce schéma (Fig. 5) :

- Planifier (PLAN) : établir les objectifs et les processus nécessaires pour fournir des résultats correspondant aux exigences des Clients et à la politique de la Société
- Faire (DO) : Mettre en oeuvre les processus
- Vérifier (CHECK) : surveiller et mesurer les processus et le produit par rapport à la politique, aux objectifs et exigences du produit, et rendre compte des résultats
- Agir (ACT) : entreprendre les actions pour améliorer en permanence les performances des processus (47)

E. Description et rôle du Système Qualité

Le Système Qualité (SQ) est un dispositif global et complet qui met en œuvre une politique qualité, veille à ce que les objectifs soient atteints et assure l'amélioration continue de la performance. Plus concrètement, il est composé :

- d'un système qui regroupe la documentation de l'ensemble des pratiques (modes opératoires, procédures,...) et des documents concernant la gestion de la qualité (normes, réglementations, référentiels qualité, ...)
- d'un système de contrôle (audits internes)
- d'un système d'analyse des résultats (revue de direction par exemple) (48)

F. Description et rôle de l'Assurance Qualité

L'Assurance Qualité (AQ) peut se définir comme la probabilité de produire à un niveau de qualité requis in fine. Lorsque le niveau de précautions est important et les risques faibles, la confiance que l'on accorde à notre production s'élève de manière assez logique. En ce sens, d'après la norme ISO 8402-94, l'assurance qualité c'est l'« Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que de besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. »

Concrètement, il s'agit de toutes les activités individuelles ou collectives faites pour que le lot de production soit de la qualité prévue. Ce système permet en somme de s'assurer que les exigences des BPF ou autres référentiels soient respectées. (49)

G. Description et rôle du Contrôle Qualité

Contrairement à l'Assurance Qualité, le Contrôle Qualité réside surtout dans la réalisation d'actions réactives, c'est-à-dire l'analyse des résultats des activités de production. Cette étape va permettre de statuer sur la conformité du produit par rapport à ses spécifications ou exigences préétablies. L'objectif est de vérifier la conformité du produit livré par rapport par exemple à un cahier des charges, des caractéristiques fixées en amont, aux règles de normalisation ou de certification, etc.

En somme, alors que l'assurance qualité définit la méthode, le contrôle qualité vérifie le résultat. (50)

4. Organisation de la documentation

A. Pyramide documentaire

La documentation qualité est construite sous la forme d'une pyramide (*Fig. 6*). Elle définit une hiérarchie de documents en allant des documents les plus généraux aux documents les plus détaillés.

En haut de la pyramide (Niveau 1) figure le manuel qualité qui décrit donc le Système Qualité. Ensuite, on retrouve juste en-dessous les procédures d'organisation générales (Niveau 2) qui décrivent les processus, les étapes nécessaires pour effectuer une tâche spécifique de manière cohérente et conforme aux exigences. Après, s'inscrivent les modes opératoires (Niveau 3) qui décrivent les activités, les tâches et donnent des instructions détaillées sur la manière des les effectuer. Enfin, à la base de la pyramide on retrouve les trames d'enregistrements (preuves des résultats obtenus), formulaires, dossiers de lots vierges, spécifications etc (Niveau 4). (51)

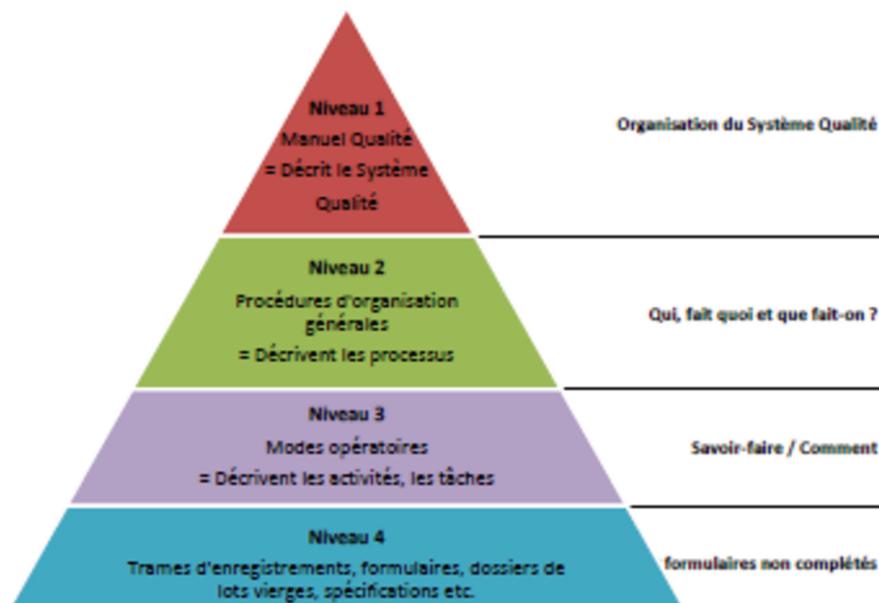


Figure 6 : Pyramide documentaire, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

B. Manuel Qualité

Le manuel qualité est le document majeur mettant en avant le système de management de la qualité d'une entreprise. Autrefois imposé par la norme ISO 9001, ce document chapeaute l'ensemble de la structure documentaire. Il décrit en général le domaine d'application du SMQ de l'entreprise, les processus et leurs interactions ainsi que la politique Qualité du groupe. Il fait aussi référence aux processus et procédures documentées du SMQ.

Lorsqu'il est bien rédigé, le manuel qualité devient un réel outil de communication interne et externe. (51)

III. La Revue Qualité Produit

1. Généralités

A. Historique / Origine

En premier lieu, les Revues Qualité Produit sont apparues dans les années 1970 aux Etats-Unis dans le cadre de la réglementation sur les produits pharmaceutiques de la FDA, même si elles n'étaient pas encore nommées comme telles (52). A mesure que les réglementations sur les médicaments ont été mises en place pour garantir leur qualité, leur efficacité et leur sécurité, les PQR sont devenues une obligation réglementaire pour les demandes de mise sur le marché auprès de l'agence américaine.

En 2005, la notion de Revues Qualité Produits apparaît dans les BPF Européennes. En 2009, cela sera transposé en droit français et paraîtra au bulletin officiel. Cette date coïncide en réalité avec la période de développement important des outils informatiques au sein de nos industries de santé. En effet, cela a permis sans hésitation de croiser un nombre important de données bien plus facilement qu'auparavant.

Jusqu'à-là réservées aux médicaments à usage humain et vétérinaire, les Revues Qualité Produit ont par la suite été reprises dans l'ICH Q7 concernant les principes actifs. (53) (18)

B. Référentiels

Différents référentiels officiels font référence à la notion de Revue Qualité Produit.

Tout d'abord, le CFR de la FDA mentionne :

- Le Code Federal Regulation (CFR) titre 21 partie 211.180 :

“(e) Written records required by this part shall be maintained so that data therein can be used for evaluating, at least annually, the quality standards of each drug product to determine the need for changes in drug product specifications or manufacturing or

control procedures. Written procedures shall be established and followed for such evaluations and shall include provisions for :

- (1) A review of a representative number of batches, whether approved or rejected, and, where applicable, records associated with the batch.
- (2) A review of complaints, recalls, returned or salvaged drug products, and investigations conducted under ¶ 211.192 for each drug product.” (54)

En cas de non-respect de ces exigences réglementaires, la FDA publie en ligne des “Warning letters” ou lettres d’avertissement destinées aux entreprises en question mais consultables par tous.

Ensuite, les BPF Européennes stipulent :

- Bonnes Pratiques de Fabrication Partie 1 Chapitre 1 :

“1.10. Des revues qualité périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l’exportation, doivent être menées régulièrement afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, afin de mettre en évidence toute évolution et d’identifier les améliorations à apporter au produit et aux procédés. De telles revues doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les revues précédentes. Elles comprennent notamment:

- (i) Une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, notamment ceux provenant de nouvelles sources d’approvisionnement, et en particulier la revue de la traçabilité de la chaîne d’approvisionnement des substances actives ;
- (ii) Une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats des contrôles des produits finis ;
- (iii) Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes ;
- (iv) Une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et l’efficacité des actions correctives et préventives prises en conséquence ;
- (v) Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d’analyse ;

- (vi) Une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, octroyées ou refusées, y compris celles de dossiers pour des pays tiers (exportation seulement) ;*
- (vii) Une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance ;*
- (viii) Une revue de tous les retours, les réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité ainsi que les investigations correspondantes ;*
- (ix) Une revue de la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication du produit ou aux équipements ;*
- (x) Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris après mise sur le marché ;*
- (xi) Le statut de qualification des principaux équipements et des utilités, par exemple les systèmes de traitement de l'air, de production et de distribution de l'eau ou de gaz comprimés, etc... ;*
- (xii) Une revue des contrats et/ou cahier des charges techniques tels que décrits au Chapitre 7 afin de s'assurer qu'ils sont à jour.”*

“1.11. Le fabricant, l'exploitant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, quand ils sont différents, doivent examiner les résultats de cette revue et évaluer la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives et / ou préventives ou d'effectuer toute revalidation, dans le cadre du système qualité pharmaceutique. Des procédures doivent décrire la gestion et le suivi de ces actions et l'efficacité de la mise en application de cette procédure doit être vérifiée lors des auto-inspections. Les revues de qualité peuvent être regroupées par type de produits, par exemple les formes sèches, les formes liquides ou les formes stériles, etc. lorsque cela est scientifiquement justifié. Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas le fabricant et/ou l'exploitant, un contrat et/ou cahier des charges technique doit être en place entre les différentes parties, définissant leurs responsabilités respectives dans la réalisation des revues qualité.”

- Bonnes Pratiques de Fabrication Partie 2, 2.6 :

“2.60 Des revues de qualité des substances actives doivent être conduites régulièrement avec l'objectif de vérifier la régularité du procédé. De telles revues doivent normalement être conduites et documentées une fois par an et inclure au minimum :

- une revue des contrôles en cours de procédé critiques et une revue des résultats des contrôles critiques sur les substances actives ;
- une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ;
- une revue de tous les écarts et non-conformités critiques avec les enquêtes s'y rapportant ;
- une revue de toutes les modifications mises en œuvre pour les procédés et les méthodes analytiques ;
- une revue des résultats des études de stabilité ;
- une revue de tous les retours, de toutes les réclamations et de tous les rappels relatifs à des problèmes de qualité ;
- une revue de l'efficacité des actions correctives.”

“2.61 Les résultats de cette revue doivent être évalués et la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives ou des revalidations doit être estimée. Les raisons de la mise en œuvre de telles actions correctives doivent être documentées. Les actions correctives approuvées doivent être menées à terme de manière opportune et efficace.” (55)

- Bonnes Pratiques de Fabrication Canadiennes (Points 57 à 61 des généralités) :

“57. Effectuer des examens périodiques ou continus de toutes les drogues. Ces examens devraient être effectués tous les ans, mais à un plus grand intervalle convient également si cela est justifié. Vérifier l'uniformité de vos procédés actuels et si les spécifications relatives aux matières premières, au matériel d'emballage primaire et au produit fini sont adéquates. Mettre en relief toute tendance et cerner les améliorations à apporter aux produits et aux procédés. Effectuer et documenter ces examens pour tous les produits et lots manufacturés à l'aide d'un procédé commun, en tenant compte des examens antérieurs et inclure au minimum un examen :

- a. des contrôles critiques effectués en cours de production, des résultats des analyses du produit fini et des spécifications
- b. de tous les lots qui ne respectent pas les spécifications établies et de l'enquête dont ils ont fait l'objet
- c. des engagements postérieurs à la commercialisation relatifs à l'autorisation de mise en marché, le cas échéant

- d. de toute non-conformité ou de tout écart important, de l'enquête connexe et de l'efficacité des mesures correctives et préventives prises en conséquence
- e. de toutes les modifications apportées aux procédés, aux méthodes d'analyse, aux matières premières, aux matériaux d'emballage, ou aux fournisseurs critiques
- f. des résultats du programme permanent de stabilité et de toute tendance défavorable
- g. de tous les retours reliés à la qualité, des plaintes et des retraits du marché liés à la qualité ainsi que des enquêtes menées à ces occasions
- h. du bien-fondé de toute mesure corrective précédente liée au procédé ou touchant l'équipement de manufacture des produits
- i. de la qualification de l'équipement principal et des systèmes auxiliaires
- j. des ententes (pour s'assurer qu'elles sont à jour)”

“58. Vous pouvez regrouper les examens de la qualité par type de produits (p. ex., formes posologiques solides, formes posologiques liquides, produits stériles) lorsque cela est scientifiquement justifié.”

“59. Votre Service du contrôle de la qualité (si vous êtes un importateur ou un distributeur) devrait s'assurer que l'examen annuel sur la qualité des produits est effectué rapidement et avec précision.”

“60. Le cas échéant, vous devriez posséder une entente entre les diverses parties concernées par un examen (p. ex., l'importateur, le distributeur, le manufacturier) qui décrit les responsabilités de chaque partie au chapitre de l'élaboration et de l'évaluation de l'examen de la qualité ainsi qu'au niveau de la prise de mesures correctives et préventives. Le champ d'application du Rapport annuel sur la qualité des produits (RAQP) de l'importateur devrait s'appliquer à tous les lots manufacturés selon le même procédé, les mêmes installations ou la même formulation que le produit importé, sans se limiter aux lots reçus au Canada.”

“61. Votre Service du contrôle de la qualité devrait évaluer les résultats de cet examen et déterminer si des mesures correctives et préventives doivent être prises ou s'il convient de procéder à une revalidation. Les raisons de ces mesures correctives

doivent être documentées. Les mesures correctives et préventives doivent être mises en œuvre rapidement et efficacement. Vous devriez posséder des procédures facilitant la gestion et l'examen continus de ces mesures et vérifier leur efficacité au cours d'une auto-inspection." (56)

Enfin, les textes ICH donnent également leurs recommandations sur le sujet :

- ICH Q7 : Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

" 2.5 Product Quality Review 2.50 Regular quality reviews of APIs should be conducted with the objective of verifying the consistency of the process. Such reviews should normally be conducted and documented annually and should include at least:

- A review of critical in-process control and critical API test results;*
- A review of all batches that failed to meet established specification(s);*
- A review of all critical deviations or non-conformances and related investigations;*
- A review of any changes carried out to the processes or analytical methods;*
- A review of results of the stability monitoring program;*
- A review of all quality-related returns, complaints and recalls;*
- and A review of adequacy of corrective actions."*

"2.51 The results of this review should be evaluated and an assessment made of whether corrective action or any revalidation should be undertaken. Reasons for such corrective action should be documented. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner." (57)

- ICH Q10 : Pharmaceutical Quality System

"Pharmaceutical companies should plan and execute a system for the monitoring of process performance and product quality to ensure a state of control is maintained. An effective monitoring system provides assurance of the continued capability of processes and controls to produce a product of desired quality and to identify areas for continual improvement. The process performance and product quality monitoring system should:

...

(e) Include feedback on product quality from both internal and external sources, e.g., complaints, product rejections, non-conformances, recalls, deviations, audits and regulatory inspections and findings” (57)

En somme, ces textes officiels imposent qu'un rapport soit réalisé de manière annuelle afin de vérifier que le procédé soit reproductible et de mettre en place d'éventuelles actions correctives et préventives en cas de résultats tendant à la dérive.

Cependant, le degré de précisions de ces différents textes varie assez fortement. En effet, alors que les BPF européennes entrent dans le détail des points à présenter, au nombre de 12 en l'occurrence, d'autres restent plus vagues quant à leurs attentes comme c'est le cas du CFR de la FDA qui ne cite que quelques points.

L'ICH Q7 tout comme la partie 2 des BPF Européennes traitent des exigences concernant les principes actifs pharmaceutiques. L'ICH Q10, quant à elle, apporte des notions plutôt sur l'implication de la direction dans la gestion de la qualité dans sa globalité par l'entreprise et donc entre autres pour ces revues annuelles.

Certains points cités sont communs aux différents référentiels, en particulier le décompte du nombre de lots (approuvés et/ou refusés) ainsi que le détail des réclamations, des retours et des rappels associés aux investigations menées à leur égard en parallèle. Ces points apparaissent donc comme une base à l'analyse mais sont en général agrémentés d'autres notions.

Malgré le degré plus ou moins important de précisions de ces différents textes, chacun d'entre eux laisse une part relativement importante d'autonomie dans le choix de la présentation de ces résultats.

C. Objectifs de la PQR

Les Revues Qualité Produit, en assurant une vision globale et synthétique des éléments qualité se rattachant à la vie du produit, permettent de vérifier la reproductibilité des procédés de fabrication et d'anticiper les éventuelles mauvaises orientations engrangées, en comparaison avec la période d'étude précédente. A la vue de ces éléments, elle permet enfin de statuer sur la nécessité de mettre en place des CAPA et/ou de vérifier leurs efficacités.

Les objectifs principaux sont de :

- Vérifier la conformité, la robustesse, l'efficacité et la répétabilité du procédé,
- Vérifier l'adéquation des spécifications applicables,

- Mettre en évidence les tendances, les dérives éventuelles,
- Identifier les améliorations à mettre en oeuvre sur le produit et le procédé,
- Conclure un niveau de maîtrise du produit et du procédé

A plus grande échelle, il s'agit d'un véritable outil d'amélioration continue permettant d'optimiser au maximum le triptyque "coût-délai-qualité" tant escompté par l'ensemble des industries, en commençant par la transparence d'un haut niveau de qualité des produits.

D. Périmètre, répartition des responsabilités et domaines d'application des PQR

Dans les référentiels cités précédemment, nous avons vu que les médicaments ainsi que les principes actifs pharmaceutiques sont clairement énoncés comme étant les cibles de ces revues.

Des regroupements entre les produits peuvent être faits, par exemple une revue regroupant deux formes orales sèches, si cela s'y prête. En interne, des PQR peuvent être adaptés à la nature du procédé de fabrication avec par exemple des PQR "transverses" qui reprennent des étapes communes à plusieurs produits finis. Elles viennent donc en complément des PQR produits.

Aussi, il est important de définir le périmètre de réalisation de ces PQR. En somme, les responsabilités sont partagées entre le titulaire de l'AMM, le fabricant, l'exploitant et les éventuels sous-traitants de fabrication (*Fig. 7*). En effet, ces différents statuts conditionnent les actions à réaliser pour contribuer au bon déroulement de la rédaction des rapports PQR.

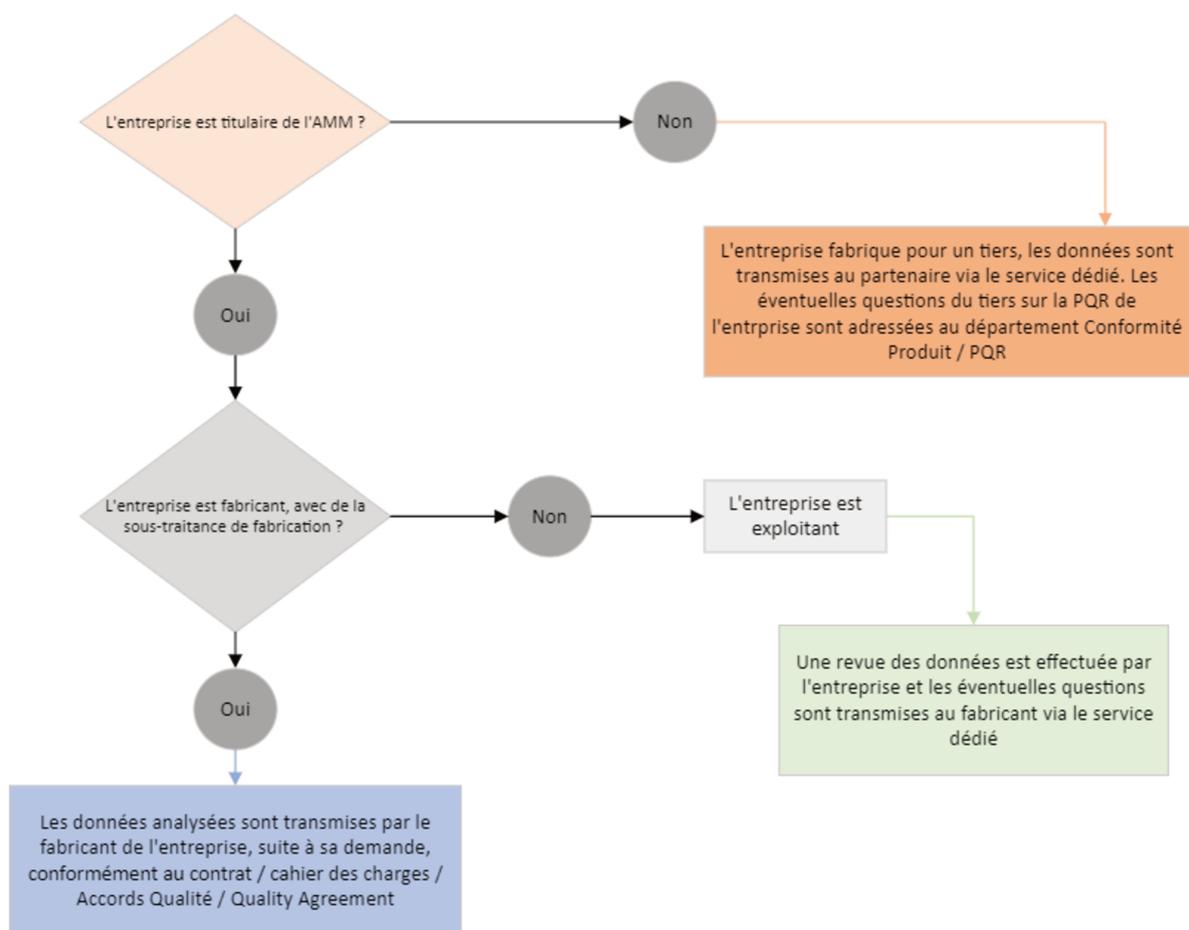


Figure 7 : Organigramme du périmètre des responsabilités PQR, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

En somme, les services qualité des sites de fabrication sont généralement responsables de la planification des PQR, d’initier leur rédaction conformément au planning établi en sollicitant la contribution d’autres services.

Si le process de fabrication implique différents sites de fabrication, il peut d’agir de PQR distinctes de chaque sous étape de fabrication ou d’un résumé compilant les informations provenant de chacune des PQR. Dans le cas d’une fabrication sous-traitée, la PQR est soit rédigée par le site sous-traitant soit les données sont transmises à l’entreprise pour rédaction, conformément à ce qui a été établi au préalable dans le cahier des charges.

Dans le cas où des médicaments fabriqués par l’entreprise en question sont destinés à l’export, la version française de la PQR est envoyée en traduction pour ensuite être diffusée aux partenaires via le service des Affaires Pharmaceutiques Internationales.

Le site exploitant (quand il est différent du site de fabrication) a pour mission d'effectuer une revue des PQR pour vérifier la complétude de celles-ci, d'évaluer la nécessité de mettre en place des actions, incluant des opérations de validation et d'en discuter avec les personnes concernées. Un délai défini de revue leur est généralement octroyé.

N°	Item ¹	N/A	C	NC	Commentaire / Action si NC
0	Résumé des Décisions / Observations / Propositions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1	Revue des matières premières et articles de conditionnement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2	Revue des contrôles en cours de fabrication et des résultats de contrôle des PF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3	Revue des lots non conformes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4	Revue des déviations/non-conformités/investigations et efficacité des CAPA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5	Revue des changements (procédé ou méthodes d'analyse)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6	Revue des variations d'AMM : Liste GRA annexée à la PQR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7	Revue des résultats des études de stabilité (OoS et tendances)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8	Revue des retours, réclamations et rappels et investigations correspondantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9	Revue des actions décidées sur la période précédente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10	Revue des engagements post-AMM : Liste GRA annexée à la PQR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11	Revue du statut de qualification des équipements et utilités	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12	Revue des contrats/cahier des charges	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Figure 8 : Exemple de tableau d'évaluation des PQR, source :
Laboratoire Bayer HealthCare

Par exemple, ce tableau est structuré en plusieurs parties balayant les 12 items des BPF devant être abordés (Fig. 8). Conçu en suivant la structure du dossier PQR, il permet d'identifier aisément les éléments à revoir.

E. Fréquence de la revue

Les PQR sont réalisées à une fréquence annuelle pour les produits finis, les principes actifs pharmaceutiques et les intermédiaires communs comme cela est exigé par les BPF. Peu importe le nombre de lots mis en œuvre sur l'année, le processus est itératif et détaillé de cette façon (Fig.9)

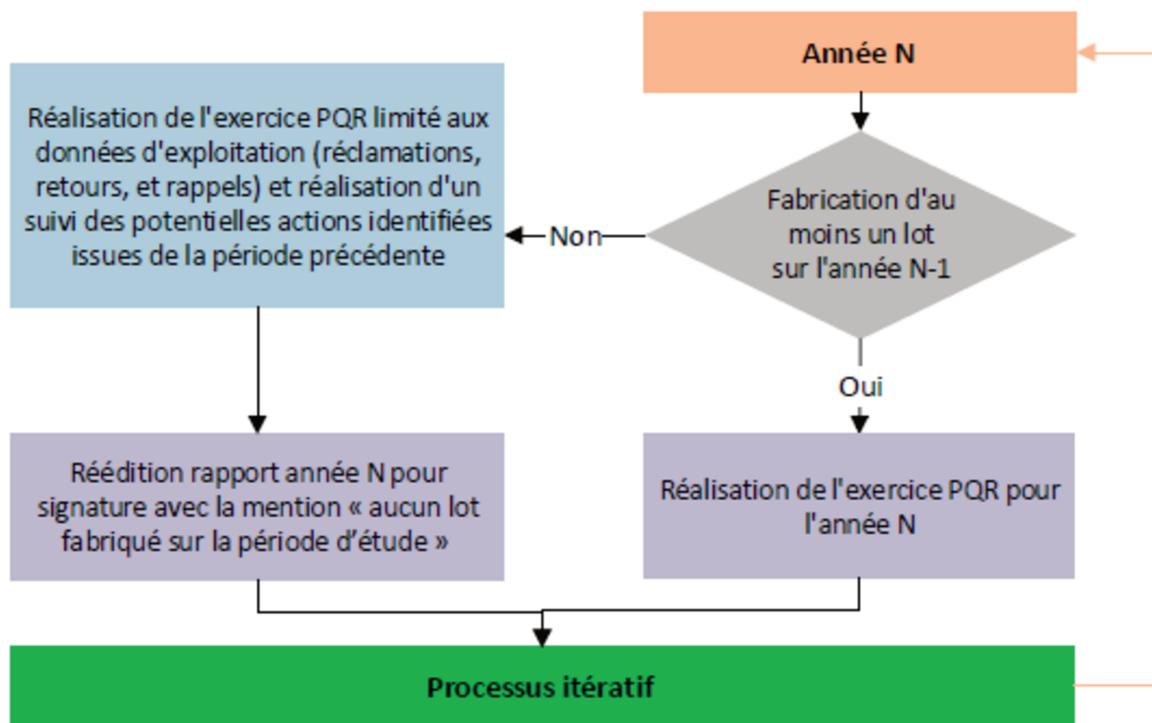


Figure 9 : Organigramme d'organisation de l'exercice PQR en fonction du nombre de lots, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

F. Organisation générale du processus

En premier lieu, il est nécessaire d'**établir un planning.**

Il mentionne, à minima :

- le nom des produits,
- les sites concernés,
- la précédente période d'étude et la période d'étude concernée pour l'année
- les échéances importantes (date de lancement, date limite de rendu des bilans, date de réunion de consolidation)

Cette étape est non négligeable puisqu'elle fixe les conditions liées à d'éventuelles modifications du planning et est à faire valider par le Pharmacien Responsable.

Ensuite, il y a l'**étape du lancement.**

Cette étape du processus annonce le démarrage de la rédaction de la PQR, globalement quelques jours après la fin de la période d'étude. Ce lancement est annoncé par un mail aux contributeurs, récapitulant :

- la période d'étude
- la liste des lots du produit sur la période

- la liste des codes articles
- la liste des déviations associés au produit sur la période
- la liste des paramètres à suivre pour le produit
- l'état des actions PQR des années précédentes

Vous trouverez ci-dessous les éléments vous permettant de préparer et de programmer les PQR :

PQR 2023		DPH	Site			Produit de départ	Produit d'arrivée	Période PQR précédente	Période PQR 2022
IG humaine de l'hépatite B IV		X	U	L		Pate TII	PF	01/12/2020 au 31/12/2021 (13 mois)	01/01/2022 AU 31/12/2022 (12 mois)
IG humaine tétanique		X		L		Pate TII	PF	01/01/2021 au 31/12/2021 (12 mois)	01/01/2022 au 31/12/2022 (12 mois)
IG humaine de l'hépatite B IM		X		L		Pate TII	PF	01/01/2021 au 31/12/2021 (12 mois)	01/01/2022 au 31/12/2022 (12 mois)
Date choisie de lancement PQR	Date limite de réception des bilans								
Lundi 09 janvier 2023	Jeudi 09 février 2023								

Les liens suivants vous permettront d'accéder aux données d'entrée des PQR, à savoir :

- à la liste des lots
- à la liste des déviations
- à la liste des codes articles
- aux paramètres à suivre en PQR
- aux instructions de fabrication permettant d'établir les listes de MP et AC, à savoir :

05246
06092
19213
05725
05147
13368
19220
19222

Figure 10 : Exemple d'un mail de lancement, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

Après, **le service conformité Produit récupère les différents bilans.**

A l'aide de ces derniers, une synthèse des données pour être rédigée et utilisée comme support pour la réunion de consolidation. Le service mettra également à jour les listes de paramètres à suivre du produit selon les différentes évolutions et fera l'état des actions PQR résolues, en cours, ainsi que les nouvelles actions identifiées lors de la réalisation du bilan.

Enfin, **une réunion de consolidation sera organisée.**

Il s'agit d'une réunion inter sites avec les interlocuteurs ayant participé à l'élaboration des bilans, avec entre autres :

- les chefs de service ou représentants
- l'Assurance Qualité
- la Production

- les Laboratoires de contrôles
- le département Industrialisation / Référents procédé
- La direction Certification et Conformité des produits
- ...

Ces réunions vont permettre de confronter les différents experts métiers à l'analyse réalisée afin d'éventuellement réévaluer, compléter ou commenter les conclusions ou les plans d'actions. Cela va également permettre de croiser les données "fabricant" et "exploitant" et de conclure sur le niveau de maîtrise du produit et du procédé (Fig.11).

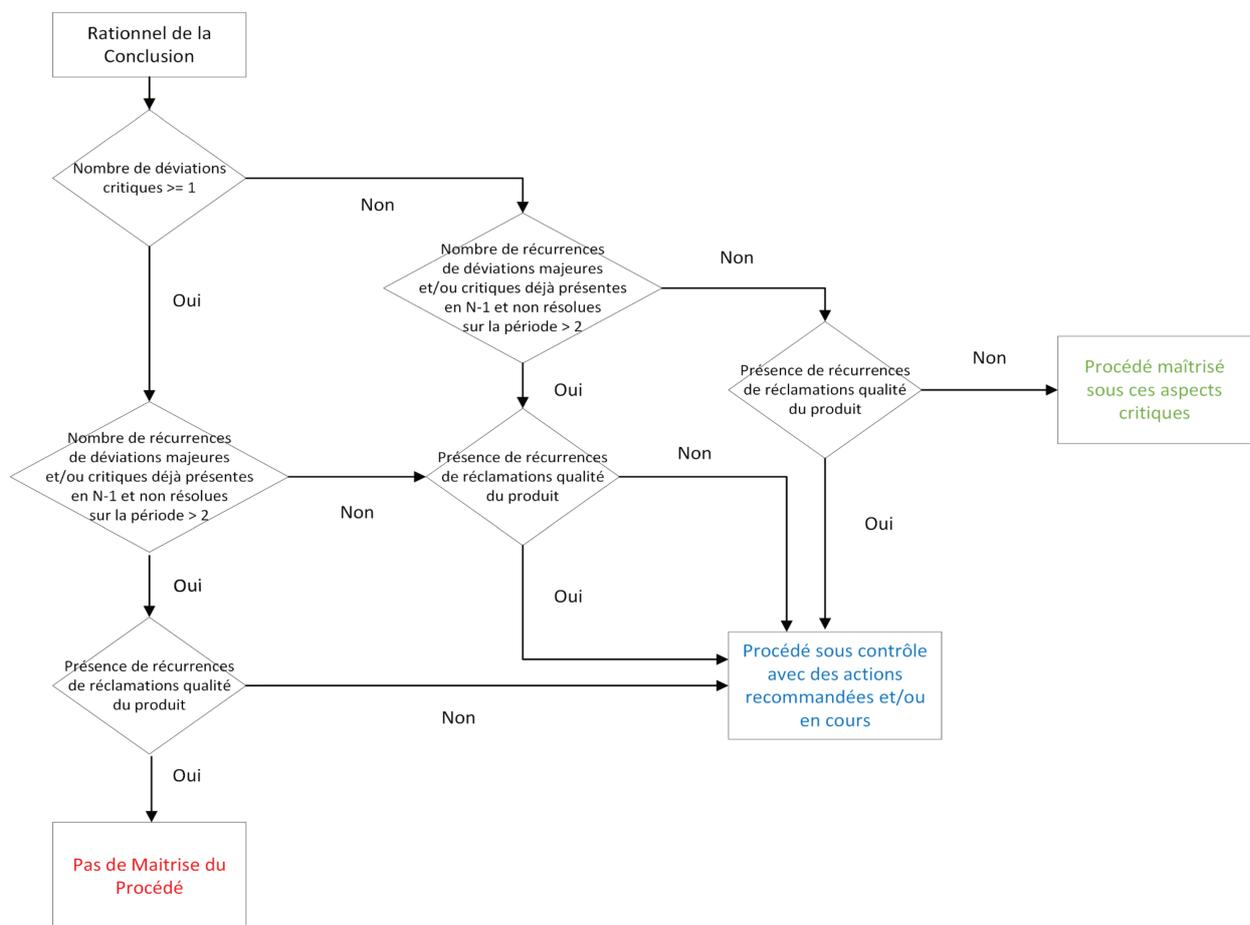


Figure 11 : Logigramme de conclusion sur la maîtrise du procédé, source : Laboratoire LFB Biomédicaments



Figure 12 : Schéma du processus PQR et délais associés, source :
Laboratoire LFB Biomédicaments

G. Modalités de vérification et d'approbation du rapport

A l'issue de la réunion de consolidation et après avoir validé les conclusions émises avec le groupe multidisciplinaire, le rapport est soumis au Pharmacien Responsable (PR), aux directeurs qualité des différents sites s'il s'agit d'un produit multi sites ainsi qu'au Directeur Certification et Conformité des produits.

A l'issue de l'approbation du rapport PQR finalisé, les actions potentielles qui en découlent sont enregistrées par le service chargé de la gestion des PQR dans le logiciel de suivi approprié. Ensuite, chaque service assure le suivi de ses actions. Elles seront alors, après réalisation, clôturées par le service PQR.

Pour la revue par le site Exploitant si elle a lieu d'être, le formulaire d'évaluation daté et signé par l'évaluateur est transmis au Directeur Qualité et au Pharmacien Responsable pour approbation : cela permet de conclure que tous les points ont été correctement abordés, documentés et évalués.

2. Fond et forme du rapport

A. Les 12 points principaux selon les BPF Européennes

Comme nous avons pu le voir précédemment, les BPF Européennes énoncent 12 points à faire apparaître dans les PQR. Néanmoins, le référentiel ne rentre pas toujours dans les détails de la description. Ainsi, les éléments présentés ci-dessous seront en lien avec les méthodes expérimentées lors de mes précédents stages et alternance mais restent à la bonne appréciation de chaque entreprise.

- Matières premières et articles de conditionnement

Ce bilan, généralement rédigé en collaboration avec l'Assurance Qualité Fournisseurs (AQF), concerne les matières premières et articles de conditionnement utilisés pour la fabrication et la mise en forme du produit fini.

Ces éléments sont définis dans les instructions de fabrication ou dossiers maîtres de fabrication. Dans le bilan, une vérification des données émises (lots acceptés, non statués et refusés) et une analyse des lots non conformes est effectuée.

Ainsi, un bilan quantitatif est tout d'abord réalisé avec le nombre de lots enregistrés, acceptés, refusés et non statués. Pour les lots refusés, un approfondissement est demandé, évoquant alors les numéros de lots en question, le motif des refus, et les liens avec les déviations et CAPA correspondants. Une comparaison avec la période précédente est alors constituée, avant de conclure. (Fig. 13)

✓ Réception des lots de MP et AC

Dans le tableau ci-dessus sont indiqués le nombre total de matières premières et articles de conditionnement enregistrés utilisés dans le procédé du produit Facteur Willebrand humain (mais qui ne sont pas spécifiques à ce dernier).

	Période PQR N		Période PQR N-1	
	Nombre	%	Nombre	%
Lots enregistrés par le service acceptation Carvin	435	-3%	448	-7%
Lots acceptés	429	98,6%	444	99,1%
Lots refusés	6	1,4%	4	0,9%
Lots non statués	NA	NA	NA	NA

Lots refusés :

Code article	Matière	Fournisseur	N° lot	Date de la déviation	N° de déviation / criticité / étape	Motif de refus	Récurrent N-1 ?
54367	DEAE TOYPEARL 650M	TOSOHAAS F01177	22L07414	13/12/2022	351548 Mineure, clos le 12/01/2023	Test d'efficacité non conforme*	OUI
66232	HEPARINE CHOAY 5000 UI	Sanofi	22L03376	NA	NA	Suspicion présence particules pharmacovigilance Sanofi	NON
75410	GLYCINE APYROGENE	Merck	21L13029	01/04/2022	328415 Mineure, clos le 27/07/2022	Endotoxines bactériennes	NON
75455	TRI-N-BUTYL PHOSPHATE	Merck	22L08320	20/10/2022	347781 Mineure, clos le 24/11/2022	Teneur en eau non conforme	NON

*une demande d'ouverture d'une DCI permanente est en cours pour une mise à jour de la méthode analytique.

Figure 13 : Exemple de réalisation de la partie sur la réception des lots de MP et AC, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

Aussi, une partie du bilan traitera du suivi des matières premières, articles de conditionnement et de leurs fournisseurs en analysant les récurrences de déviations ouvertes après acceptation ainsi que les changements concernant un agrément de nouveaux fournisseurs ou de matières premières sur la période PQR. (Fig. 14)

✓ Suivi des MP et AC et de leurs fournisseurs

Récurrance de déviations ouvertes après acceptation pour un AC ou une MP :

- Oui
 Non

Aucun changement spécifique à **Facteur Willebrand humain** et albumine ~~non filtrée~~ durant cette PQR.

Les changements indiqués ci-dessous sont non spécifiques au produit **Facteur Willebrand humain** ou concernent un agrément de nouveaux fournisseurs ou de matières premières sur la période PQR. La liste exhaustive des changements fait partie des données brutes de cette PQR et est consultable au LFB.

Impact	Numéro Changement	Description	Statut, clos le	Date de MEE	Commentaires
Etat qualifié	340434	Changement temporaire : Ajout des alternatives cartouches 40565 et 40349 aux filtres capsules 40397 et 40365	16/12/2022	29/06/2022	/
Etat qualifié	339502	Changement temporaire : Ajout de la possibilité d'utiliser le filtre 40567 à la place du filtre 40365	31/01/2023	05/06/2022	/
Autres	343144	Changement du prestataire de pesées et de reconditionnement - AQF	12/08/2022	12/08/2022	/
Réglementaire	322102	Changement du titulaire d'AMM pour l'Héparine sodique format 5000 UI/1 ml (code 66232) et distribution par MOVIANTO	15/06/2022	03/06/2022	/
Autres	345179	Changement du conditionnement Glycine (20kg--> 25Kg)	18/11/2022	06/10/2022	/

Figure 14 : Exemple de réalisation de la partie sur le suivi des MP, AC et de leurs fournisseurs, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

Cet aspect nécessite une bonne connaissance de ses fournisseurs pour bénéficier in fine d'une meilleure reproductibilité. Cela se rattache à un des sept principes du SMQ décrit dans la norme ISO 9000 et vus précédemment, à savoir le management des relations avec toutes les parties intéressées.

- **Contrôles en cours de fabrication critiques et contrôles des produits finis**

Ce deuxième point indique de manière implicite qu'un contrôle du produit fini est important mais n'est pas suffisant et qu'il est donc nécessaire de contrôler certains paramètres tout au long du processus de fabrication. Ainsi, des listes de paramètres à suivre sont élaborées afin de lister les analyses et paramètres procédé identifiés comme critiques pour la qualité du produit. Ces listes sont jointes au mail de lancement.

La revue par la production met en avant les éventuelles non-conformités et les tendances sur chaque paramètre à suivre. La revue par les laboratoires de contrôle met en évidence les éventuelles non-conformités (Hors Critères d'Acceptation ou HCA, Hors Limites d'Alerte ou HLA) et les tendances sur chaque paramètre à suivre. L'évolution de ces points entre l'année N et N-1 est analysée. Les OOS sont repris et détaillés dans le rapport. (Fig.15)

✓ Bilan des laboratoires de contrôle

Les paramètres à suivre sont listés dans la procédure 07919 en vigueur à partir du 28/02/2022.

Etape du procédé	Paramètre à suivre	Unité	Critères d'acceptation	Limites d'Alertes	Moyenne ou Valeur extrême	Moyenne ou valeur extrême N-1	Nombre de HCA	Nombre d'alertes	Commentaires
Filtration clarifiante 0,2µm	VMC: BCG	UI/ml	80 - 120	-	102	108	0		/
	Protéines totales	g/L	8 - 13	-	11	12	0		

Nombre d'OOS sur des paramètres critiques : 0 vs 0 en N-1 (stable par rapport à la période précédente – (rapporté au nombre de lots fabriqués)).

Paramètre(s) défaillant(s) : /

Figure 15 : Exemple de réalisation de la partie des laboratoires de contrôle, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

Cette partie peut être complétée par le bilan réalisé par l'atelier Mirage : on analyse le nombre de flacons rejetés pour chaque défaut, le taux de rejet mirage moyen (le nombre de flacons rejetés par rapport au nombre de flacons mirés) ainsi que les principaux défauts identifiés, leurs causes et les actions correctives initiées.

- Revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes

Pour cette requête, deux bilans différents peuvent y répondre de manière complémentaire. En effet, tout d'abord, le service de la certification des lots réalise un bilan dans lequel sera détaillé le nombre de lots acceptés, refusés ou non statués sur la période de la revue. Le service se charge alors de mettre à jour la liste de lots fournie lors du lancement. En ce qui concerne les lots refusés ainsi que les lots non statués en N-1 et refusés sur la période N, une analyse plus approfondie est réalisée avec une explication de la cause du refus, le lien avec la ou les déviation(s) associée(s), et les CAPA qui en découlent. Pour regarder la tendance par rapport à l'année précédente, on va rapporter le nombre de lots refusés par rapport au nombre de lots fabriqués sur la période en question. (Fig. 16)

✓ Bilan de la certification

Le tableau ci-dessous présente les statuts des lots à la date de réalisation du bilan par le service certification. Les lots non statués sur la période PQR seront repris dans la PQR N+1 en cas de refus.

	Pvm				
	Période PQR (12 mois)		Période PQR N-1(24 mois)		Tendance par rapport à N-1 (rapporté au nombre de lots fabriqués sur la période).
	Nombre	%	Nombre	%	
Lots fabriqués	13		84		↘ 69 %
Lots confirmés	12	92,3	84	100%	↘ 8%
Lots refusés	1	7,7	0	0%	↗
Lots non statués	0	0	0	0%	=

	PF				
	Période PQR		Période PQR N-1		Tendance par rapport à N-1 (rapporté au nombre de lots fabriqués sur la période).
	Nombre	%	Nombre	%	
Lots fabriqués	13		86		↘ 70 %
Lots certifiés	12	92,3	86	100%	↘ 8 %
Lots refusés	1	7,7	0	0%	↗
Lots non statués	0	0	0	0%	=

Lots refusés :

Stade	N° de lot	Motif de refus	Date de la déviation	Déviations associées	Action/CAPA correspondants
Pvm	21L08848	"Non-respect de la température de dessiccation secondaire - Lyophilisateur Olympus : Impact	10/09/2021	TW 319534 / Majeure/clos	Demande d'intervention technique N° 531605 : remise en état de la sonde
PF	21L10131	SQIPP et AMM "			

Lots non statués lors de la PQR N-1 et qui ont été refusés sur cette période : Aucun

Figure 16 : Exemple de réalisation de la partie du service Certification des lots, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

De plus, un bilan reprenant tous les Out Of Specifications (OOS) ou Hors Critères d'Acceptation (HCA) sur la période établie est réalisé à partir d'une extraction sur notre logiciel de traitement. Il permet de mettre en évidence l'impact du résultat hors spécifications sur le produit. (Fig. 17)

Etape du procédé	Paramètre OOS	Critères d'acceptation (CA)	Unité	Code article	N° lot	HCA	Impact sur le produit
Albumine PI	taux de polymères (analyse DTM)	≤0,1	%	13620	21L09375	165	Lot accepté
				13760	21L09881	164	Lot accepté
				13670	21L08739	0,17	Lot accepté
				13773	22L02162	1,7	Lot non évalué (libération évaluation)
				13620	21L09375	1,6	Lot accepté
				13760	22L11025	3,387	Lot accepté
	Délai d'initiation	10	jours	13760	22L11025	12	Lot accepté
Albumine 20% PV	taux de polymères (analyse DTM)	≤10	%	20112	22L01218	11	Lot non évalué (libération évaluation)
				20112	22L05757	11	Lot non évalué (libération évaluation)
				20173	22L08747	11	Lot accepté
				20173	22L08907	11	Lot refusé
				20292	22L09945	11	Lot non évalué (libération évaluation)
				20173	22L09766	11	Lot non évalué (libération évaluation)
				13893	22L11102	11	Lot non évalué (libération évaluation)
Albumine 4% diluée MFP	taux de sodium	LA : <156 ou >172	mmol/L	04060	22L04716	153	Lot accepté
Purge de répartition Albumine 20% REP	dénombrement microbien	LA : >10	UFC/100 mL	20254	22L03332	> 300	Lot refusé
				20254	22L03334	> 300	Lot refusé
Rinçage filtre presse TIV	LAL	LA : ≥ 0,04	UI/mL	13670	22L06529	<0,05	Lot accepté

Figure 17 : Exemple de l'extraction d'OOS avec recherche d'impact sur les lots, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

Ce point abordé permet d'englober la problématique en allant chercher les causes racines des problèmes en question. Cela donne toute son importance à l'approche processus notamment et donne l'opportunité d'améliorer continuellement la qualité.

- Revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et de l'efficacité des actions correctives et préventives prises

Le bilan des déviations recense le nombre de déviations mises en évidence sur la période de la revue, en les classant selon leur stade dans la production et leur criticité (mineure, majeure ou critique). Un distinguo est fait entre les déviations critiques, majeures et les récurrences/répétitions spécifiques au produit et non spécifiques au produit. On détaillera leur cause racine, le CAPA ou la DCI associé ainsi que son état d'avancement (à savoir : clos ou en cours). (Fig. 18)

La recherche de cause racine est importante pour traiter le problème véritablement et durablement, pour la recherche nous utilisons l'outil des « 5 pourquoi » que nous détaillerons dans une autre partie.

✓ **Bilan des déviations**

Les documents de référence concernant la gestion des déviations sont la procédure 04405 (v 19.0) et le mode opératoire 05236 (v 26.0). La liste exhaustive des déviations fait partie des données brutes de cette PQR et est consultable au LFB.

On entend par déviation récurrente, la réapparition d'une déviation, ayant la même cause racine. La déviation répétée est la réapparition d'une déviation, de cause racine pouvant être différente. Sur cette base, on considère une déviation répétée à partir de la cinquième occurrence.

	Total période PQR N (12 mois)	Total période PQR N-1 (13 mois)	Tendance par rapport à N-1 (rapporté au nombre de lots fabriqués)
Nombre de lots fabriqués	91	121	↘ -19 %*
Nombre total de déviations	77	102	↗ +0.4%
Nombre de déviations critiques (Dév. C)	0	0	=
Nombre de déviations majeures (Dév. M)	22	43	↘ -32%
Nombre de récurrences sur les Dév. C et Dév. M	2	4	↘ -33,5%
Nombre de répétitions sur les Dév. C et Dév. M	0	0	=
Nombre de répétitions sur les déviations mineures (Dév. m)	4	1	↗ +432%

*Rapporté à une période équivalente

Déviations critiques spécifiques produit : Aucune déviation critique sur la période.

Déviations critiques non spécifiques produit : Aucune déviation critique sur la période.

Récurrences/répétitions significatives spécifiques produit :

Concernant les répétitions, seules les données complémentaires non reprises dans les récurrences sont intégrées en bleu dans les tableaux ci-dessous :

Nombre dév C	Nombre dév M	Nombre dév m	Description de la récurrence / répétition	Causes identifiées	N° Action/CAPA/DCI associés + Etat du dossier	Intitulé Action/CAPA/DCI + Détail des Actions associées → Efficacité	Récurrent N-1 ?	Résolution sur la période ?
0	4	2	Décélération de la centrifugeuse GAMC22	Matériel : Présence de mousse dans le caloporteur provoquant des défauts de niveau et des suspensions	1) 332817 : Clos le 13/02/2023 332822 : Clos le 09/11/2022 2) 345709 : Clos le 30/11/2022	1) Solution technique pour améliorer la pente de la canalisation entre bâti et le réservoir caloporteur de la GAMC22 2) Révision du MO 07568 Utilisation des centrifugeuses secteur Ig - Consignes de réglage de la contre-pression Procédé TII	Non	Oui
0	0	+1		Matériel : débit d'injection insuffisant	3) Information du technicien concerné			

Figure 18 : Exemple de réalisation d'une partie du bilan déviations, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

Concernant l'évolution des déviations, la formule suivante est appliquée :

$$\frac{\frac{\text{Déviation } N}{\text{Nombre de lots } N} - \frac{\text{Déviation } N - 1}{\text{Nombre de lots } N - 1}}{\frac{\text{Déviation } N - 1}{\text{Nombre de lots } N - 1}} \times 100$$

Exemple

DEVIATIONS	Période PQR		Evolution (Rapportée au nombre de lots fabriqués)
	N	N-1	
Nombre de lots Produits Vrac mirés	22	19	- 61%
Total Déviations	183	170	↘ -7%

Ainsi, la comparaison avec N-1 devient véritablement parlante.

Dans ce bilan sont mises en lumière les récurrences, c'est-à-dire la deuxième apparition ou plus d'une déviation majeure ou critique pour la même cause. Aussi, les répétitions sont soulignées de la même façon, mais dans ce cas il s'agit de la cinquième apparition d'une même déviation pour au moins deux causes différentes.

In fine, l'objectif principal de cette partie est d'identifier l'exhaustivité des CAPA mis en place et la résolution des déviations ou des thématiques posant soucis d'une année sur la suivante. Comme précédemment évoqué, l'approche processus est d'une importance capitale dans ces situations, tout comme l'implication du personnel afin d'effectuer la recherche de cause la plus fidèle possible.

- Revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyses

Cette synthèse reprend tous les changements mis en exploitation sur la période de la revue en distinguant ceux ayant un impact réglementaire et état qualifié. Une distinction sera faite entre les changements permanents et non permanents, ainsi qu'entre les changements spécifiques au produit et ceux non spécifiques au produit. Seuls les changements spécifiques au produit seront détaillés dans le rapport. (Fig.19)

✓ bilan des changements

Le tableau ci-dessous reprend uniquement les changements spécifiques au produit Facteur Willebrand humain mis en exploitation sur la période. La liste exhaustive des changements fait partie des données brutes de cette PQR et est consultable au LFB.

Changements permanents :

Impact	Numéro Changement	Description	Statut, clos le	Date de MEE	Commentaires
Réglementaire et état qualifié	332282	Suppression de l'essai des multimères (Wilfactin Belgique)	Clos le 19/04/2022	04/04/2022	/
Etat qualifié	322074	Agrément d'un nouveau sous-traitant analytique pour le dosage des impuretés élémentaires sur produit Wilfactin	Clos le 23/01/2023	29/09/2022	/

Changements non permanents :

Impact	Numéro Changement	Description	Statut, clos le	Date de MEE	Commentaires
Etat qualifié	340710	Changement temporaire : Utilisation de flacons d'Albumine PF pour mise en œuvre d'Albumine nano	Clos le 23/06/2022	23/06/2022	/

Figure 19 : Exemple de réalisation du bilan change control, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

- **Revue des variations d'Autorisation de Mise sur le Marché déposées, octroyées et refusées y compris celles de dossiers pour les pays tiers (exportation seulement)**

La revue doit faire état des éventuelles variations ou renouvellements d'AMM sur la période étudiée. Elle vise à examiner toutes les demandes de variations déposées par les fabricants et les détenteurs d'autorisation de mise sur le marché pour un produit, ainsi que les décisions d'octroi ou de refus qui ont été prises. Elle permet aux autorités de réglementation de s'assurer que toutes les modifications apportées sont conformes aux normes de qualité et ne compromettent pas l'efficacité ou la sécurité du produit. Cette partie atteste d'une bonne maîtrise du suivi des dossiers réglementaires.

- **Revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance**

Cette partie présente les résultats des études de stabilité réalisées sur la période de la revue mais reprend également les études de stabilité en cours démarrées avant l'année concernée. (Fig. 20)

En ce qui concerne les lots mis en stabilité "on going" et les stabilités exceptionnelles, il est nécessaire d'analyser les données de la période et leur conformité aux différentes échéances. En cas de non-conformité, on apportera un certain degré de détails permettant de la justifier. De plus, des analyses de tendance et/ou des cartes de contrôle sont attendues par rapport aux conditions de conservation qui ont été déposées dans les dossiers d'AMM.

✓ Etudes de stabilité

Pour les produits intermédiaires, les conditions de conservation déclarées à l'AMM sont (Document n°07140 édition 25.0) :

- Ig HEPATITE B IV PI : 5°C ± 3°C pendant 12 mois
- Ig normale IV PI pour ajustage : 5°C ± 3°C pendant 12 mois.

Ig Hépatite B IV PI1	Lots conformes aux CA aux différentes échéances		Détails des non-conformités
	21L10827	Non	OOS sur la DTM Polymères et agrégats aux échéances 0 et 3 mois (TW 323964, Majeure, clos) ne remettant pas en cause la stabilité du produit. Cet OOS est en lien avec le changement de colonne de chromatographie utilisée pour l'analyse DTM (DCI 306239). → Le PV ne sera pas remis en œuvre avant S2 2022, suivi des analyses DTM aux échéances suivantes.

Conformité des anciens lots toujours en stabilité sur la période :

- Oui
- Non : /

Figure 20 : Exemple de réalisation du bilan stabilités, source :
Laboratoire LFB Biomédicaments

- **Revue de tous les retours, les réclamations et les rappels liés à des problèmes de qualité des produits ainsi que les investigations correspondantes**

Dans cette partie, les retours et rappels liés à des problèmes de qualité sont analysés et le motif en question est renseigné. Pour les réclamations également liées à des problématiques qualité, il existe différentes classifications à savoir : article de conditionnement primaire, article imprimé, dispositifs d'administration, qualité du produit, utilisation du produit, ... Dans le rapport PQR, on se concentrera uniquement sur celles liées à la qualité du produit. On détaillera alors les investigations menées et les actions mises en place.

Cette partie a un réel impact sur l'orientation et la satisfaction client. Effectivement, la qualité de la gestion des réclamations par une entreprise est d'une importance cruciale pour le sentiment de ses clients.

- **Revue de la pertinence de toute autre mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication ou aux équipements**

S'il est jugé nécessaire de donner suite aux mesures de redressement liées au procédé et aux équipements (CAPA, changements industriels, etc.) notifiées dans la période précédente, elles seront analysées le cas échéant et incluses dans le tableau récapitulatif du rapport. Pour pouvoir apprécier un système de management de la qualité efficace, il faut pouvoir s'assurer de l'efficacité de ce qui a été fait auparavant.

- **Revue des engagements pris après mise sur le marché, dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations**

Cette partie permet la traçabilité des engagements pris par l'entreprise auprès des autorités. Sur le même principe que précédemment, pour garantir un système de

management de la qualité efficace, il est nécessaire et important d'écrire ce que l'on va faire mais également de faire ce que l'on a écrit.

- **Statut de qualification des principaux équipements et des utilités**

Il est nécessaire de vérifier que tous les équipements soient qualifiés et que les utilités (à savoir notamment : le système de traitement de l'air, l'eau, le gaz...) soient fiables et vérifiées. A l'image d'une maison sans fondations solides, un système de management de la qualité ne peut pas être viable sans matériel et utilités qualifiés et donc fiables. En effet, utiliser des équipements et utilités qualifiés est le prérequis essentiel à la validation des procédés, et donc in fine à l'utilisation d'un procédé conforme.

- **Revue des contrats et/ou cahiers des charges techniques afin de s'assurer qu'ils sont à jour**

Il est demandé, en 12 ème point, de citer les contrats de sous-traitance/prestataires ou Quality Agreement ayant évolués sur la période. On renseigne alors le motif de ces évolutions.

B. Maîtrise statistique (MSP)

Pour refléter la réalité et être intéressant, le rapport PQR doit se baser sur une approche statistique des résultats. Il prend appui sur des spécifications qui ont été définies bien en amont pour tout le parcours de production, grâce à des méthodes expérimentées.

La maîtrise statistique des procédés (MSP) est une méthode qui a pour but de rendre les processus de production capables et de limiter les rebuts et donc de réduire le coût lié à la non-qualité. (58)

Capabilités

Ainsi, l'analyse de capabilité vérifie que les systèmes de mesure et de contrôle sont fiables et que les processus de fabrication respectent les spécifications imposées et sont dans un état de contrôle. En ce sens, afin d'évaluer la capacité du processus de production à produire de bons produits de santé, c'est-à-dire dans l'intervalle de tolérance fixé par la conception, l'indice de capabilité du processus est calculé. Il est donc le reflet de l'aptitude du processus à satisfaire le client.

Pour pouvoir appliquer ce calcul de capabilité, il faut que la caractéristique en question suive une loi normale. La loi normale est une loi de distribution continue définie par 2 paramètres : la moyenne et l'écart-type. (Fig. 21)

La densité de probabilité de cette loi normale est appelée courbe de Gauss, répartissant ainsi les valeurs des mesures de part et d'autre de la moyenne. Elle a pour propriété de contenir 99,73% des mesures dans l'intervalle suivant : $\mu - 3\sigma \leq x \leq \mu + 3\sigma$

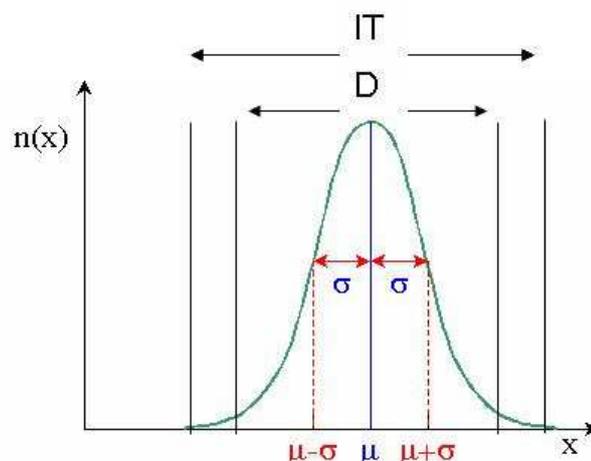


Figure 21 : Représentation graphique d'une loi normale, source :
"fiche outil : la capabilité" ⁽⁵⁹⁾

Avec :

- \bar{x} = moyenne
- D = Dispersion (intervalle contenant 99,73% des mesures)
- IT = Intervalle de tolérance (correspondant à la spécification client)
- σ = écart type

L'écart type se calcule grâce à la formule suivante :

$$\sigma = \frac{\sqrt{\sum(X_i - m)^2}}{\sqrt{(N - 1)}}$$

Avec :

- m = moyenne
- N = Nombre de mesures
- X_i = Valeurs

En somme, la capabilité va permettre de comparer l'étendue de la plage de spécifications (IT) par rapport à la dispersion des mesures. (59)

Indice Cp (ou indice de capabilité)

L'indice Cp permet d'évaluer la probabilité qu'un processus donné produise des résultats qui se situent à l'intérieur des limites spécifiées par les clients ou les normes de qualité. Il s'agit d'un indice pour les procédés centrés. Il est utilisé plutôt pour les standards.

$$C_p = IT / D \text{ Soit } C_p = (LTS-LTI) / 6\sigma$$

Avec :

- LTS = Limite de tolérance supérieure
- LTI = Limite de tolérance inférieure

En pratique, la valeur obtenue grâce à ce calcul sera interprétée de la manière suivante :

- si $C_p < 1$, le processus n'est pas capable
- si $C_p > 1$, le processus est capable

L'indice de capabilité est utile pour évaluer la qualité et la fiabilité d'un processus de fabrication, car il peut aider à identifier les problèmes potentiels et à déterminer les améliorations à apporter pour atteindre une production plus régulière et conforme aux normes de qualité. (60)

Coefficient Cpk (ou coefficient de capabilité process)

L'indice Cpk est l'indice du processus lorsque celui-ci n'est pas centré. En effet, il va mesurer le centrage de la distribution en se basant sur les limites de spécifications. Il est utilisé pour les caractéristiques critiques, fonctionnelles ou sécuritaires.

$$C_{pk} = \frac{\text{Min} | \text{LTS} - m, m - \text{LTI} |}{3 \sigma}$$

Avec :

- LTS = Limite de tolérance supérieure
- LTI = Limite de tolérance inférieure
et $\text{LTS} - \text{LTI}$ = intervalle de tolérance IT
- σ = écart type
- m = moyenne

En pratique, la valeur obtenue grâce à ce calcul sera interprétée de la manière suivante :

- si $C_{pk} < 1,33$, le processus n'est pas capable
- si $C_{pk} > 1,33$, le processus est capable.

Aussi, certains clients peuvent exiger un $C_{pk} > 1,67$.

La capabilité process se concentre sur la capacité globale du processus à fournir des résultats cohérents et fiables. (60)

Coefficient Cpm (ou coefficient de capabilité machine)

Le coefficient Cpm prend en compte la dispersion mais aussi le centrage. Il complète et renforce les résultats donnés par le Cp et le Cpk. Ce coefficient ne pourra être calculé que sur des pièces fabriquées pour un même équipement et pour des réglages équivalents.

$$C_{pm} = \frac{IT}{6\sqrt{\sigma^2 + (m - \text{cible})^2}}$$

La capabilité machine est souvent utilisée dans la production industrielle pour mesurer la capacité de chaque machine individuelle à produire des pièces ou des produits conformes aux spécifications. Elle se concentre sur la capacité de chaque machine à produire des produits de qualité, indépendamment de la qualité globale du processus.

Cartes de contrôle

Les cartes de contrôle (*Fig. 22*) sont des outils statistiques largement utilisés dans le cadre de la production pour surveiller et améliorer les processus. Elles permettent de suivre les variations des données de qualité sur une période donnée en utilisant des graphiques et des indicateurs statistiques. Se référant aux limites naturelles du processus et non aux spécifications (qui, elles, servent à libérer ou non une production), les cartes de contrôle sont une représentation très intuitive et visuelle du déroulé du procédé que l'on utilise pour les caractéristiques identifiées comme importantes. Cet outil consiste à prélever un échantillon de la caractéristique suivie à des fréquences constantes, dont les mesures sont reportées sur une carte et comparées aux limites naturelles du processus. Le but est d'anticiper les dérives et d'éviter que les résultats OOT repérés se transforment en résultats OOS. Lorsque les mesures se retrouvent en dehors des limites, il va alors falloir mettre en place des actions correctives pour identifier rapidement les problèmes éventuels dans le processus de production et recentrer le processus sur sa cible. (61)

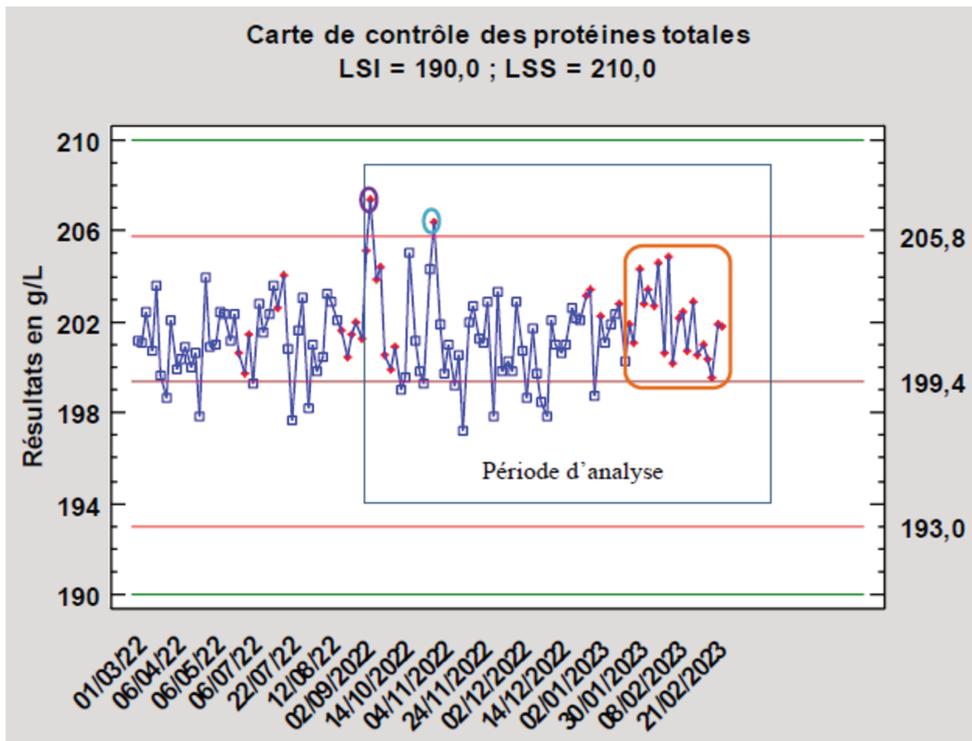


Figure 22 : Exemple d'une carte de contrôle, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

IV. Notion d'amélioration continue, un aspect de plus en plus ancré au sein des industries de santé

1. Définition et principe de l'amélioration continue

L'amélioration continue est à l'image de la citation d'Albert Einstein "La vie c'est comme une bicyclette, il faut avancer pour ne pas perdre l'équilibre". En effet, cela consiste brièvement à rechercher constamment l'atteinte du meilleur niveau dans tout ce qui est entrepris. Afin de conserver à la fois le leadership de la direction et l'implication du personnel, s'appuyer sur le processus d'amélioration continue est essentiel. Plus encore qu'une démarche qualité, il s'agit d'un véritable état d'esprit permettant de développer au mieux le niveau de satisfaction client. Cette approche globale se définit par le déploiement d'efforts continus pour améliorer les services, les produits et les opérations globales de l'entreprise. A ce titre, elle touche tous les départements d'une organisation : production, finance, marketing, technique, etc. Un bilan étant effectué périodiquement, il permet de progresser pas à pas pour atteindre les objectifs fixés à la fin de chaque cycle.

En ce sens, le processus d'amélioration continue est basé sur une recherche constante des conditions de fonctionnement idéales et une résolution proactive des problèmes. (62) (63) (64)

Pour ce faire, avoir une vision clarifiée des objectifs est essentiel et se baser sur des outils et méthodes est nécessaire. En voici donc quelques exemples, non exhaustifs :

A. Méthode Lean Six Sigma (LSS)

Cette méthode très utilisée au sein des industries a un double objectif : avoir la certification "lean manufacturing" ainsi que la certification "six sigma". Cette méthode vise évidemment un certain niveau de satisfaction client et constitue un excellent vecteur de développement économique et sociétal.

Lean Management

Le Lean Management est un état d'esprit de gestion et d'organisation du travail venu des Etats-Unis et de l'industrie automobile (Toyota Production System) se basant sur l'optimisation des processus en général.

Cette approche veut que le fonctionnement se fasse de manière économe, c'est-à-dire en évitant les gaspillages. Ainsi, la production se limitera au strict

nécessaire pour satisfaire la demande du client. En ce sens, la productivité pourra être augmentée de manière accrue.

Les gaspillages éventuels identifiés pour être limités sont de plusieurs types. 7 “mudas” (du japonais signifiant gaspillage) sont identifiés. (Fig. 23)

Il peut d’agir de :

- Surproduction (produire plus tôt, plus vite ou en plus grande quantité que ce qui a été demandé par le client)
- Attente (une partie du cycle de production attend qu’une autre achève sa mission pour démarrer par exemple)
- Transport (mouvements non nécessaires durant le transport)
- Stock (stockage de matières premières, de produits intermédiaires ou de produits finis sans valeur ajoutée)
- Mouvements (mouvements non nécessaires de personnel ou machines notamment)
- Duplication (perte, rebus, rejets et défauts qualités entraînant une correction ou répétition du processus)
- Processus (produire au-dessus des standards de qualité exigés par le client entraînant des coûts de surqualité) (65) (66)

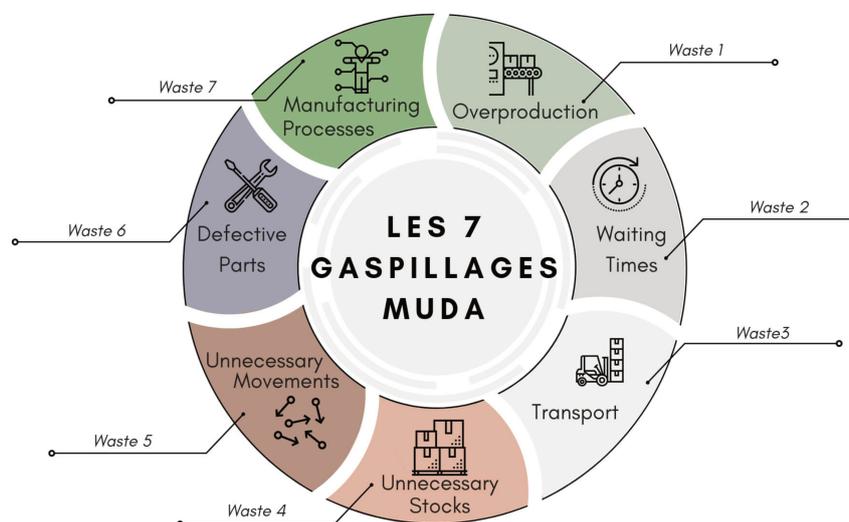


Figure 23 : Illustration des 7 mudas, source : “7 wastes according to Lean Manufacturing” (67)

Six Sigma

Tout d'abord, le nom de cette méthode donne un indice important sur ses fondements. En effet, en mathématiques, sigma est utilisé pour désigner l'écart type d'une loi gaussienne. En entreprise, le "niveau sigma" représente la dispersion par rapport au résultat visé, c'est-à-dire le nombre d'erreurs enregistrées dans le cadre d'une production encadrée. Ainsi, plus la valeur de sigma sera grande, plus faible sera l'écart et meilleure sera la performance. La plupart des entreprises possède une valeur de sigma entre 3 et 4.

En somme, être une entreprise six sigma signifie apporter aux clients des produits et des services qui sont conformes à ce qu'ils attendent. Les objectifs de cette approche sont vraiment basés sur la gestion de la qualité et la résolution de problèmes complexes. Elle constitue certainement la méthode de Lean Management la plus populaire.

Pour mettre en œuvre cette démarche, une méthode très rigoureuse : le DMAAC qui signifie "Définir, Mesurer, Analyser, Améliorer, Contrôler". (Fig. 24)

- Définir : on délimite le problème pour solliciter les équipes concernées et les ressources adaptées
- Mesurer : chiffrer les constatations faites pour la définition
- Analyser : tenter de faire des liens de causes à effets
- Améliorer : rechercher des solutions et sécuriser l'activité
- Contrôler : vérifier la bonne application des changements et leur efficacité (68) (69)

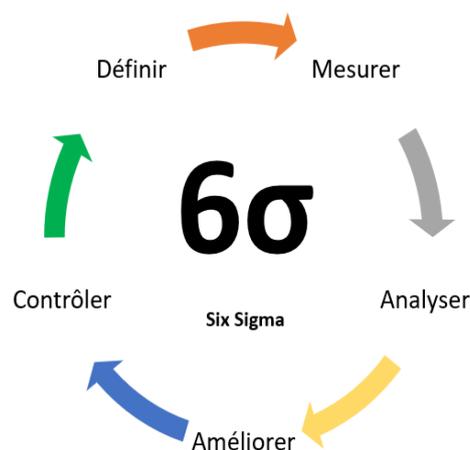


Figure 24 : Illustration du Six Sigma, source : "Les Six Sigma" ⁽⁷⁰⁾

B. Démarche Kaizen

Le mot Kaizen est la fusion de deux mots japonais : “Kai” qui signifie “changement” et “Zen” qui signifie “meilleur”. Apparue au Japon, cette démarche traduite instinctivement par amélioration continue ne doit pas donner lieu à un investissement financier important. Dans ce contexte, il faut donc améliorer l’utilisation des ressources déjà existantes : améliorer ne veut pas dire innover.

Il ne s’agit pas d’une méthode à proprement parler puisque le Kaizen se base sur les outils classiques d’amélioration continue (notamment la roue de Deming). Le travail collaboratif est également un élément majeur de la démarche puisque la réussite repose plus sur l’investissement des collaborateurs que sur l’investissement financier.

En somme, cela permet une meilleure efficacité, la diminution des coûts, des délais raccourcis, un travail facilité et une sécurité renforcée, entre autres. Le personnel est alors fier de son travail et la satisfaction des clients va de paire.

Finalement, ces méthodes se complètent et sont généralement utilisées de manière simultanée au sein des industries. Pour mettre cela en œuvre, différents outils sont utilisés, développés ci-dessous. (71)

C. Outils

PDCA ou Roue de Deming

Le concept PDCA ou roue de Deming déjà expliqué dans une partie précédente, est un outil indispensable. D’ailleurs, il s’agit du concept le plus populaire.

Méthode des 5S

Cette méthode est basée sur l’optimisation de l’environnement de travail. Pour que ce soit efficace, il doit s’agir d’un travail collaboratif.

5 actions sont donc à réaliser :

- Débarrasser (Seiri) : éliminer le superflu ;
- Ranger (Seiton) : classer, ordonner de manière rationnelle ;
- Nettoyer (Seiso) : garder l’espace de travail et les outils propres ;
- Organiser (Seiketsu) : formaliser les règles pour qu’elles deviennent des actes du quotidien ;
- Maintenir la rigueur (Shitsuke) : respecter les règles de manière rigoureuse et durable. (Fig. 25) (72) (73)

Le processus 5S est infini, un exemple d'application est présenté ci-dessous. (Fig.26)



Figure 25 : Représentation graphique de la méthode 5S, source : “La méthode des 5S ou la standardisation du travail, par quoi commencer ?” (72)



Figure 26 : exemple d'application imagée de la méthode 5S, source : “Les 5S : ça vaut vraiment le coût !” (73)

Management visuel

Le management visuel est une représentation visuelle d'informations. (Fig. 27)
Il nous aide à montrer des données, chiffres, graphiques lors du déroulement du processus ; par repérage et marquage des sources de danger, valeurs de référence (ex : Pictogrammes, panneaux de signalisation). C'est une communication visuelle qui nécessite une action (ex : panneau de signalisation). Cela est très utilisé pour le management de la performance. En effet, l'homme enregistre en moyenne 83% des informations par la vue. (74)

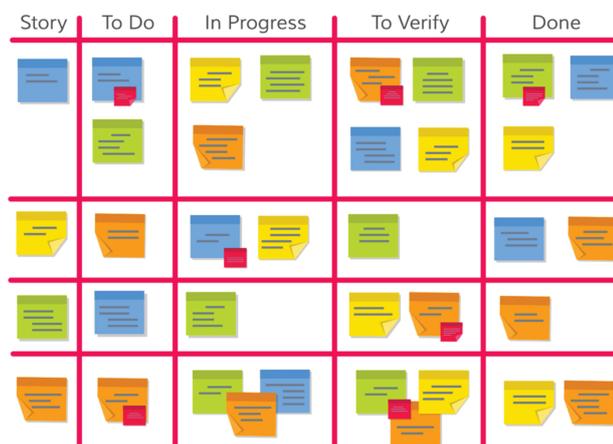


Figure 27 : Exemple d'utilisation du Management Visuel, source : "Quelques exemples de management visuel pour votre entreprise" (74)

Méthode SMED (Single-Minute Exchange of Dies)

La méthode SMED permet la réduction du temps de changement d'équipement, qui crée un effet domino positif sur d'autres aspects de la production. On va essayer de faire un maximum d'étapes pendant que la machine est en fonctionnement.

Les principaux avantages sont les suivants :

- Amélioration de la capacité de production
- Diminution de la taille des lots (donc diminution des stocks, des espaces de stockage, des déchets et augmentation de la flexibilité)
- Davantage de changements d'équipements
- Diminution des coûts liés à la production (grâce aux temps d'arrêts planifiés diminués)
- Procédures normalisées pour le changement de format (donc diminution des erreurs, des défauts) (75) (76)

5 Pourquoi

Comme son nom l'indique, cette méthode consiste à se poser la question "Pourquoi ?" cinq fois d'affilée, dans le but de trouver la cause racine d'un problème. (Fig. 28)

Évidemment, cet outil est à utiliser avec du bon sens. Ainsi, il est possible de s'arrêter avant ou après le nombre de cinq en fonction des situations, le tout étant d'aller suffisamment en profondeur pour traiter une problématique de manière durable. Il s'agit d'un outil simple, rapide à utiliser et absolument pas coûteux. (77)

Les 5 pourquoi

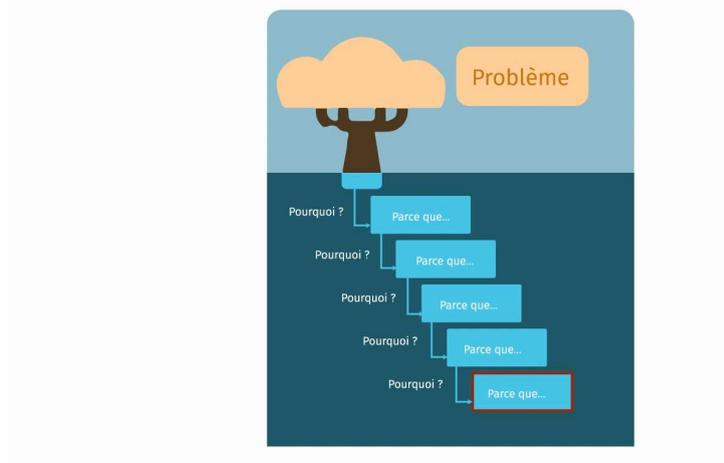


Figure 28 : Illustration de la méthode des 5 pourquoi, source : “Le 5 pourquoi”⁽⁷⁷⁾

Approche des “cercles de qualité”

Les cercles de qualité sont des petits groupes de travail constitués de 3 à 10 personnes qui vont se réunir volontairement et de manière régulière pour discuter de problématiques en relation avec leur travail. L’implication du personnel représente encore une fois ici une part essentielle de la résolution de problèmes.

Un animateur est chargé de piloter ces cercles de qualité, c’est-à-dire de coordonner les autres membres et de recueillir les informations sur les informations liées à la problématique en question. (78)

Pendant ces rassemblements, plusieurs outils peuvent être utilisés.

Outils de collecte

Il peut s’agir de feuilles de relevés, d’histogrammes notamment

Outils de créativité

Il peut s’agir de brainstorming, de réalisation de cartes mentales par exemple

Outils d’analyse

Des outils d’analyse assez connus tels que le diagramme d’Ishikawa, de Pareto ou encore la méthode QQQCCP peuvent être employés.

- Le diagramme d’Ishikawa (aussi appelé diagramme en arête de poisson ou méthode des 5M) est une représentation schématique des causes potentielles

d'une problématique. Grâce à ce diagramme, l'identification des causes racines d'un problème sera facilitée et des solutions pérennes seront plus facilement mises en avant. (Fig. 29)

L'extrémité du diagramme représente la problématique ou son effet et les branches ou arêtes représentent chacune 1 M (Matériel, Main d'œuvre, Milieu, Matière ou Méthode) et ses éventuelles causes pouvant expliquer l'origine du problème. (79) (80)

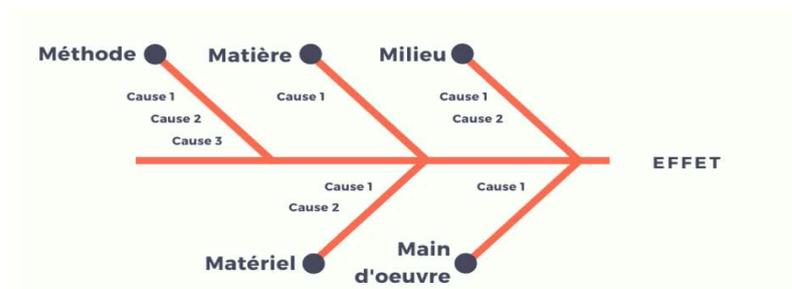


Figure 29 : Illustration du diagramme d'Ishikawa, source : "Le diagramme d'Ishikawa : définition, principe et exemple" (80)

- Le diagramme de Pareto est basé sur le principe de la loi portant le même nom. Ce graphique cherche à analyser les données réparties en catégories dans le but de savoir sur quelles catégories il faut davantage s'appesantir. (Fig. 30) Pour en réaliser l'analyse, il suffit d'analyser la hauteur des barres. L'échelle du graphique est donc importante, et en théorie un petit nombre de catégories devraient avoir la responsabilité d'une majorité des problématiques pour que ce soit applicable. (81)

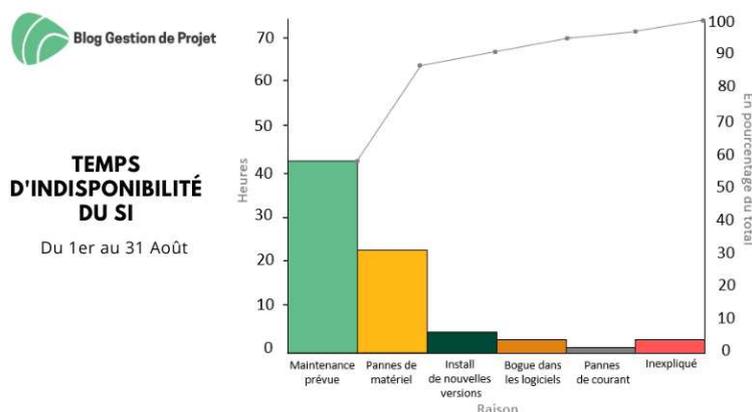


Figure 30 : Illustration du diagramme de Pareto, source : "Diagramme Pareto : appliquer le principe de Pareto et l'analyser" (81)

- Le QQQCCP consiste à se poser les questions : Quoi ? Qui ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ?. Cette méthode permet de comprendre plus facilement certaines situations, d'éviter les éventuelles ambiguïtés et d'être spécifique donc efficace. Elle peut être utilisée dans un tas de situations différentes, telles que la résolution d'une déviation, un compte rendu de réunion, ou encore une étude de marché. (82)

Méthode du “juste à temps” (JAT) ou Méthode Kanban

La méthode du “Juste A Temps” ou méthode Kanban est utilisée dans l'organisation des approvisionnements. Cela consiste à ne mettre en commande les matières premières qu'au moment où elles doivent être utilisées. Ainsi, les stocks intermédiaires deviennent inexistantes. Pour pouvoir être mise en place, cette méthode impose une organisation bien rodée et une entente parfaite des différentes parties (entreprise, fournisseurs et clients). Aucun paramètre n'est laissé au hasard : les besoins liés à la production doivent être précis, le réseau de transport fiable et les équipes réactives.

Cette méthode est exigeante et risquée mais possède bien évidemment des avantages en contrepartie. En effet, elle permet de limiter les coûts liés au stockage et au gaspillage. (83)

Le Kanban, en plus d'être guidé par ce principe de temps réel, est également porté par l'aspect visuel. En effet, cette méthode repose également sur un système d'étiquetage et les stocks sont réapprovisionnés uniquement lorsque l'indicateur visuel le requiert. (84)

Gemba Walk

Un Gemba Walk est une méthode simple mais très efficace. C'est, en résumé, une visite de l'environnement principal de travail afin d'analyser la pratique des employés, leur poser des questions pour finalement identifier des pistes pouvant représenter des gains potentiels de productivité. Cela aide à réduire les possibles incohérences entre la réalité du terrain et la vision des dirigeants.

Finalement, cette démarche permet de démontrer l'engagement des dirigeants envers l'amélioration, organiser les changements de manière efficace et adaptée. (85)

2. Enjeux

Grâce à tous les outils, méthodes ou démarches expliqués ci-dessus, les industries tentent au quotidien de parfaire leur fonctionnement afin de gagner en productivité et en qualité, pour ainsi doré leur image et satisfaire leur client. Évidemment, cela est par la même occasion un moyen de mettre un point d'honneur à l'intérêt du patient, pour lequel les industries de santé œuvrent au quotidien. Cet aspect est devenu un élément incontournable de la pérennité d'une entreprise et de sa réputation.

L'exercice PQR s'ancre parfaitement dans cette démarche d'amélioration continue, il vise à anticiper les dérives et à proposer perpétuellement des axes d'amélioration pour ne pas atteindre des extrêmes pouvant impacter largement la qualité des produits.

3. Points forts et axes d'amélioration de la PQR

A. Points forts

Tout d'abord, l'exercice PQR permet une véritable vision globale de la vie du produit sur un an de temps. Il permet en ce sens de prendre du recul sur les différents événements, d'analyser ce qui a pu être mis en place à un moment T pour en faire une critique a posteriori et réagir en cas de nécessité.

De plus, il s'agit d'un exercice qui réunit tous les services majeurs d'une entreprise et permet de croiser les différentes données émises. L'analyse qui en ressort est une réelle aubaine pour passer en revue l'ensemble des éléments pouvant impacter la qualité d'un produit et donc par la même occasion dans la préparation d'éventuelles inspections.

Aussi, cela permet par extrapolation une réduction des coûts. En effet, remédier aux problématiques de manière précoce permet d'éviter ou de limiter d'éventuels surcoûts engendrés notamment par des rappels de produits.

Encore, la PQR participe à l'instauration d'une culture qualité au sein d'une entreprise, en mettant l'accent sur la qualité de chaque produit et pouvant permettre un engagement plus accru des employés.

B. Axes d'amélioration

Malgré les indéniables avantages de cet exercice précédemment mis en avant, il en demeure bien des inconvénients. Effectivement, pour commencer, cet outil est encore perçu comme une contrainte plutôt que comme un avantage par les contributeurs, ce qui ne permet pas de tirer pleinement profit des bénéfices.

De plus, la réalisation des Revues Qualité Produits nécessite du temps et des ressources importantes, qu'il faut affecter à cette activité.

Le manque d'automatisme dans la réalisation de cette tâche est également un point fastidieux, entraînant l'intervention de plusieurs intermédiaires pour parvenir à l'écriture du rapport final. Il est de ce fait nécessaire d'évoquer le sujet d'intégrité des données ou plus communément appelé "Data integrity" en anglais. En effet, il s'agit d'un sujet applicable aux PQR étant donné qu'elles impliquent beaucoup de recopies de données déjà elles-mêmes copiées des données brutes par exemple. Ces processus cisailés pourraient engendrer d'éventuelles erreurs imprévues. Il est donc important de pouvoir tracer l'intégralité des nos manipulations de données afin de garantir l'intégrité des données rendues in fine.

4. Indicateurs de performance

Un indicateur de performance ou Key Performance Indicator (KPI) en anglais est une mesure qualitative ou quantitative couramment utilisée pour jauger les performances d'un processus, d'un service, d'une entreprise en général par exemple. En ce sens, ils vont permettre de suivre l'évolution vers les objectifs fixés au préalable. Les KPI sont en réalité étroitement liés à l'amélioration continue puisqu'ils génèrent des données précieuses pour évaluer les performances et identifier les domaines pouvant être améliorés, suivre leur progression et identifier les écarts entre les performances actuelles et les performances souhaitées.

Pour fonctionner dans cette démarche d'amélioration continue, les indicateurs doivent être bien choisis. Ils doivent évidemment être pertinents mais aussi faciles à assimiler et motivants pour les équipes afin d'assurer leur adhésion. Aussi, il ne s'agit pas de noyer les receveurs d'informations mais plutôt de choisir quelques indicateurs qui sauront faire écho. La notion de choix, ici, évoque le fait que ces indicateurs doivent être réfléchis en équipe et non imposés pour pouvoir être pleinement efficaces.

Cette notion est importante ici, puisqu'en analysant les bons indicateurs de performance établis à l'avance, la PQR va pouvoir mettre au premier plan les éléments parlants du processus qui pourraient être améliorés. (86) (87)

V. Exemple d'application à un produit du LFB, des pistes d'améliorations proposées

1. Exemple concret

A. Mise en contexte et description du cas concret

En 2022, lors de l'exercice PQR concernant l'albumine humaine, la réception du bilan des laboratoires de contrôle rattachés à la première partie du procédé de production suscitait une certaine interrogation. En effet, dans ce dernier étaient mis en avant pas moins de 34 alertes concernant le taux de sodium à l'étape albumine stabilisée. 33 de ces alertes étaient dans la fourchette haute, ainsi que 1 en fourchette basse comme illustré ci-dessous. (Fig. 31)

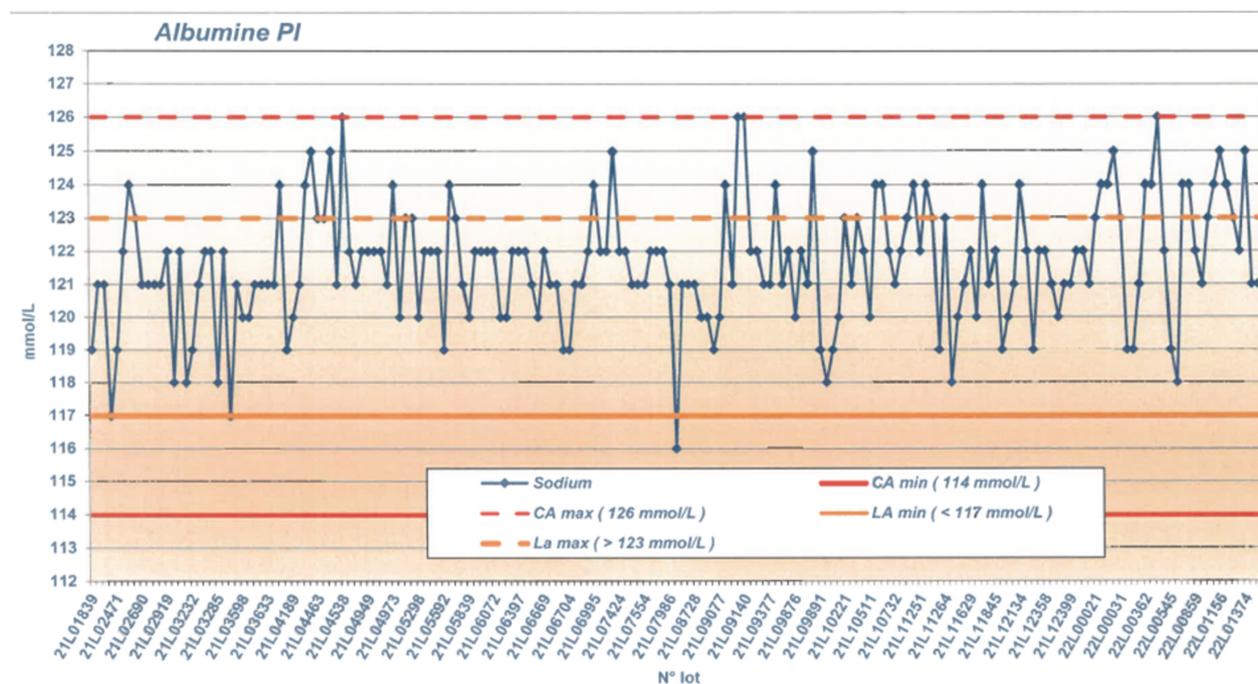


Figure 31 : Illustration des alertes sur le taux de sodium à l'étape albumine stabilisée en 2022, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

Ce nombre important d'alertes a tout d'abord questionné les personnes du service PQR, qui sont alors parties établir des comparaisons de ce paramètre avec les années précédentes. Après diverses recherches, il s'avère que cette problématique était déjà présente sur les PQR précédentes. A ce sujet, dans la PQR 2019 nous retrouvons une récurrence de déviations (Fig. 32) :

Nombre dev C	Nombre dev M	Nombre dev m	Description de la récurrence	Causes identifiées	N° Action/CAPA associés + Etat du dossier TW	Intitulé Action/CAPA + Détail des Actions associées → Efficacité	Récurrent N-1 ?	Résolution sur la période?
Spécifiques produit en cours								
1	1	15	Taux de sodium photomètre de flamme Albumine stabilisée non conforme : - 15 alertes - 1 OOS Dernière déviation en octobre 2018	Matériel / méthode : le coefficient utilisé pour calculer le taux de sodium pilote (permettant l'ajustement de l'albumine stabilisée) est obtenu à partir des données du taux de sodium du photomètre de flamme des Ulis. Le coefficient utilisé ne tient pas compte des différences de matériel entre Lille et les Ulis ni du changement de nébuliseur sur le photomètre de flamme des Ulis fait en avril 2018. En résulte un calcul du taux de sodium pilote moins précis et surévalué.	1) TW230748 : clos le 29/11/2018 2) TW228639 : clos le 26/10/2018 3) TW231662 : clos le 22/05/2018 4) TW231663 : clos le 31/10/2018	1) Etude de la robustesse du coefficient du calcul du sodium pilotage au stade albumine concentrée 2) Réalisation d'une carte de contrôle sur les nébuliseurs du photomètre de flamme 3) Modification de la consigne d'ajustement en taux de sodium pilotage au stade albumine stabilisée 4) Révision du calcul du sodium pilotage à partir de l'osmolalité au stade albumine stabilisée Il n'y a plus d'ouverture de déviations pour des résultats en alerte si présence de CA depuis la mise à jour du MOP 02024 (30/11/2018).	Oui (11 en N-1)	Non, à suivre en N+1

Figure 32 : Extrait de la présentation des récurrences de déviations concernant les taux de sodium dans la PQR 2019, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

Il s'agissait principalement d'alertes en valeur basse et des actions avaient été menées, notamment une mise à jour de la méthode de calcul via la mise à jour d'un mode opératoire que nous verrons plus en détail ensuite.

Dans la PQR 2020, on ne retrouve plus d'ouverture de déviations mais il y a néanmoins 14 alertes, majoritairement en valeurs hautes, illustrées ci-dessous (Fig. 33) :

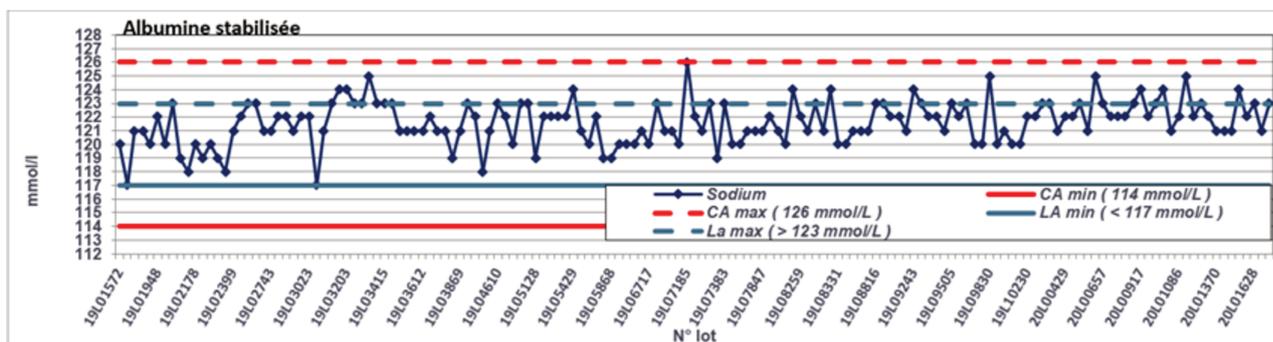


Figure 33 : Illustration des alertes sur le taux de sodium à l'étape albumine stabilisée en 2020, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

Dans la PQR 2021, on retrouve à nouveau 11 alertes, majoritairement en valeurs basses cette fois (Fig. 34) :

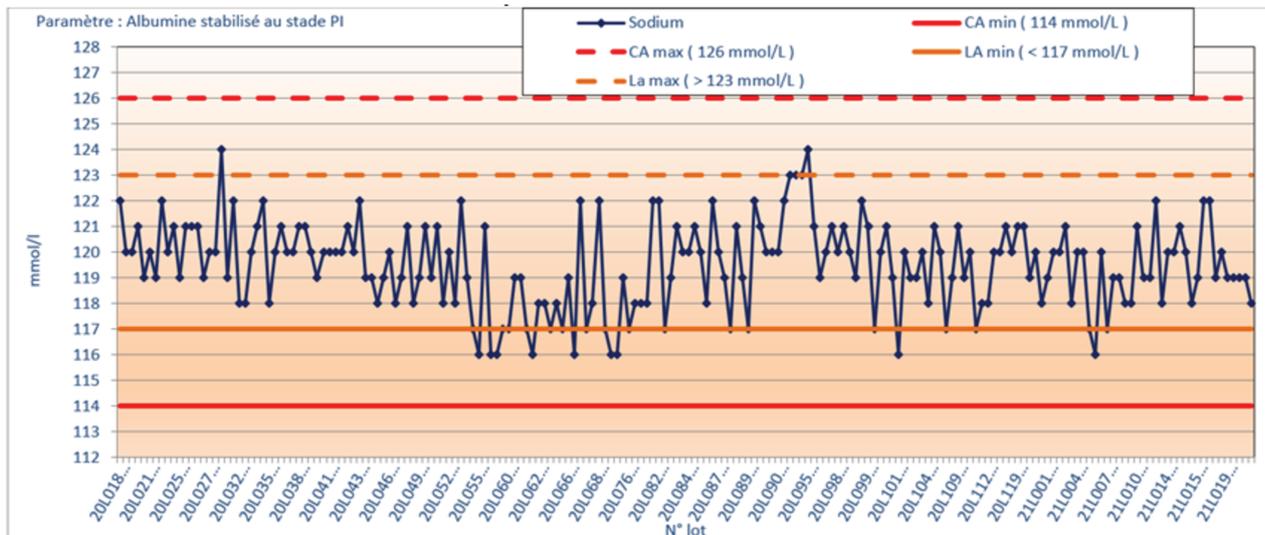


Figure 34 : Illustration des alertes sur le taux de sodium à l'étape albumine stabilisée en 2021, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

Suite à ces différentes alertes, il paraît évident qu'il est nécessaire de mettre en place une action afin de contrer ces dérives, de revenir à la normale et d'éviter que cela n'aboutisse à des OOS. Pour mieux comprendre pourquoi nous en sommes arrivés là, il est intéressant de retracer l'histoire de ce paramètre suivi en PQR depuis le début des alertes.

B. Retour sur l'année 2019

Tout d'abord, afin de mieux appréhender la suite de l'explication, il est important de préciser qu'on appelle sodium « pilotage » le sodium dosé par une méthode de calcul. A l'inverse, le sodium « photomètre » est le sodium dosé par photomètre de flamme. Également, dans le processus de production, intervient tout d'abord une phase « albumine concentrée purifiée » puis une phase « albumine stabilisée » à laquelle on a ajouté une solution d'ajustement.

En 2019, une cause matérielle / méthode avait été attribuée à la récurrence de déviations observée. A ce moment, il s'avère que le coefficient utilisé pour calculer le taux de sodium pilote (permettant l'ajustement de l'albumine stabilisée) est obtenu à partir des données du taux de sodium du photomètre de flamme d'un autre site de production. Le coefficient utilisé ne tient donc pas compte des différences de matériel entre les différents sites de production ni d'un changement de nébuliseur sur le photomètre de flamme sur un des sites de production fait en avril 2018. En résulte un calcul du taux de sodium pilote moins précis et surévalué.

Pour en arriver à de telles conclusions, différentes causes ont été investiguées, notamment grâce à la méthode des 5M (Fig. 35) :

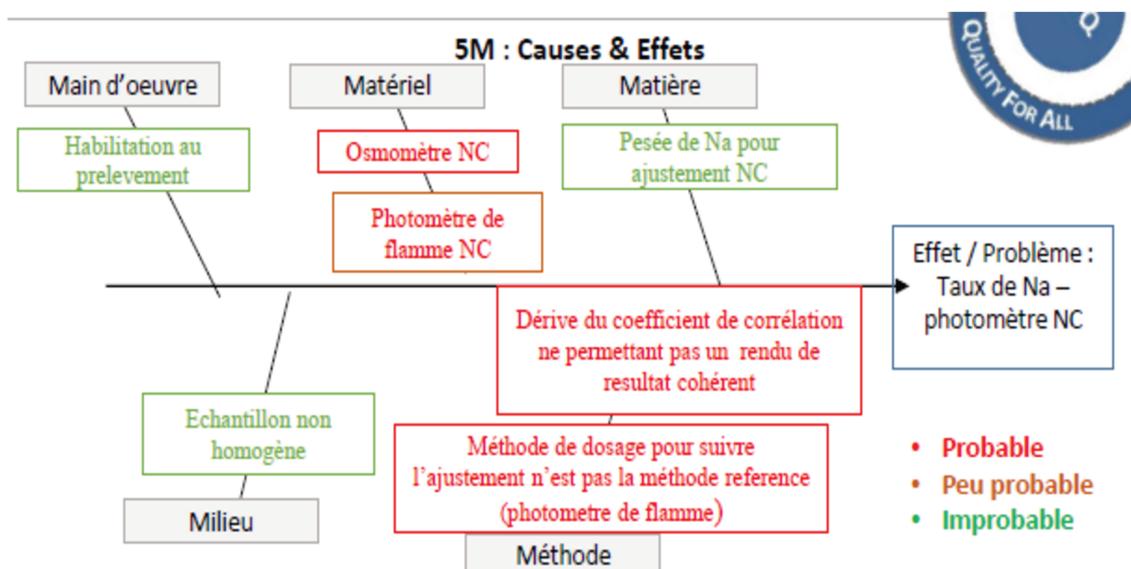


Figure 35 : Illustration de l'utilisation de la méthode des 5M, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

Les investigations se sont poursuivies (Fig. 36) :

Investigation des Causes		
Causes à investiguer	Actions d'Investigation	Résultats d'investigation
Osmomètre	1, suivi des ECQ 2, Révision de l'osmomètre	1, pas de carte de contrôle 2, Date de révision périodique (04/2018)
Photomètre de flamme	1, suivi des ECQ 2, Révision de l'appareil	1, pas de dérive sur la carte contrôle 2, Date de révision périodique (05/2018) => maintenance approfondie
Coefficient de corrélation	Établi sur des données 2015	=> pas de réactualisation du coefficient

Figure 36 : Illustration des investigations concernant les causes, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

et les causes racines ont été recherchées (Fig. 37) :

5 Pourquoi : Identifier les Causes Origines					
Causes principales	1 ^{er} pourquoi	2 ^e pourquoi	3 ^e pourquoi	4 ^e pourquoi	5 ^e pourquoi
Coefficient de corrélation	Pas de révision du coefficient	Pas de suivi des tendance	Non procéduré		
Osmometre / photomètre NC	Derive de la calibration	1. decalage des ECO, 2. périodicité de la maintenance			
Méthode analytique osmo	Incertitude de mesure trop grande				

Figure 37 : Illustration d'un exemple de recherche de causes racines, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

Suite à cela, différentes actions avaient été proposées et mises en place :

- une étude de la robustesse du coefficient du calcul du sodium pilotage au stade albumine concentrée

Le coefficient et l'équation de droite pour le stade « Albumine Concentrée purifiée » du calcul du sodium pilotage sont utilisés au Laboratoire de production pour déterminer à partir de l'osmolalité (mosmol/kg) une valeur de sodium pilotage (mmol/L) nécessaire à la poursuite du processus.

Il s'agit d'une équation de droite et d'un coefficient moyen, qui ne permet pas de doser directement mais de calculer la valeur du sodium pilotage à partir de la valeur de l'osmolalité. Pour chaque échantillon cette valeur de sodium pilotage sera confirmée en dosant le sodium par photométrie de flamme.

En comparant les valeurs de sodium pilotage et les valeurs de sodium dosées par photométrie de flamme, on observe un biais.

- la révision du calcul du sodium pilotage à partir de l'osmolalité au stade albumine stabilisée

Afin d'affiner ce mode de calcul, une équation de droite de calcul du sodium commune aux deux stades « Albumine Stabilisée » et « Albumine Concentrée purifiée » a été déterminée. Une étude de corrélation entre l'osmolalité et le taux de sodium photomètre de flamme pour définir les nouvelles équations a été réalisée.

Avec cette nouvelle équation de droite, le biais observé entre le taux de sodium pilotage et le taux de sodium dosé par photométrie de flamme est beaucoup plus faible. Malgré cet écart moyen et bien que les osmomètres et le photomètre de flamme soient calibrés, des écarts sporadiques entre le calcul du sodium pilotage et la valeur du sodium obtenu par dosage par photométrie de flamme peuvent subvenir.

- la réalisation d'une carte de contrôle sur les nébuliseurs du photomètre de flamme

Un écart entre les résultats de sodium pilotage et les analyses de photomètre de flamme avait été détecté, et une défaillance technique de la chambre de nébulisation pourrait expliquer cela. L'action de réalisation d'une carte de contrôle sur les nébuliseurs pour permettre un meilleur suivi de leur fonctionnement a été identifiée. A chaque maintenance mensuelle réalisée sur le photomètre de flamme, le débit du nébuliseur est vérifié. La carte de contrôle du débit du nébuliseur sera renseignée et suivie tous les mois suite à la maintenance. (Fig. 38)

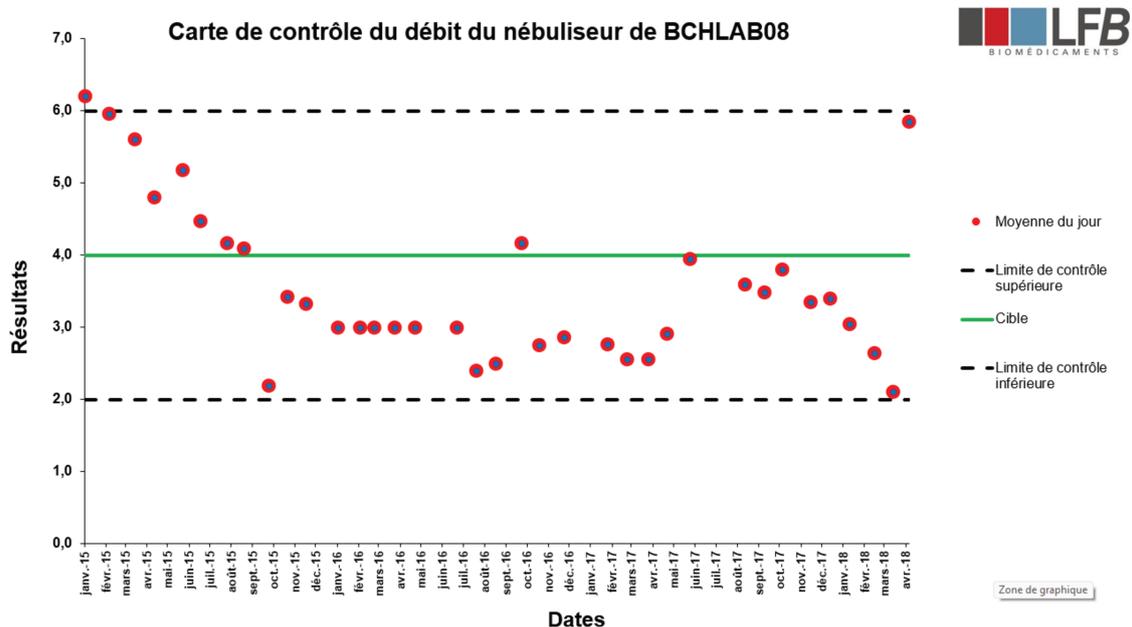


Figure 38 : Illustration de la carte de contrôle du débit du nébuliseur, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

- la modification de la consigne d'ajustement en taux de sodium pilotage au stade albumine stabilisée

L'ajustement de l'albumine stabilisée doit être poursuivi de manière à viser 122 mmol/L de sodium pilotage (contre 120 mmol/L anciennement) afin d'obtenir des valeurs de photomètre de flamme plus proche de la cible de 120 mmol/L. Cette action a été déployée à court terme, dans l'attente de la révision du calcul du sodium pilotage au stade albumine stabilisée à partir de l'osmolalité.

C. Retour sur l'année 2020

En 2020, nous avons donc 14 alertes majoritairement en valeurs hautes. A nouveau, des actions sont mises en place pour investiguer et tenter de résoudre efficacement le problème :

- Etude pour réviser les limites d'alerte du sodium et de l'osmolalité de l'Albumine concentrée purifiée

La récurrence de déviations pour une osmolalité supérieure à la valeur haute des limites d'alerte de l'albumine concentrée purifiée nous amène à penser à la pertinence des limites d'alerte actuelles.

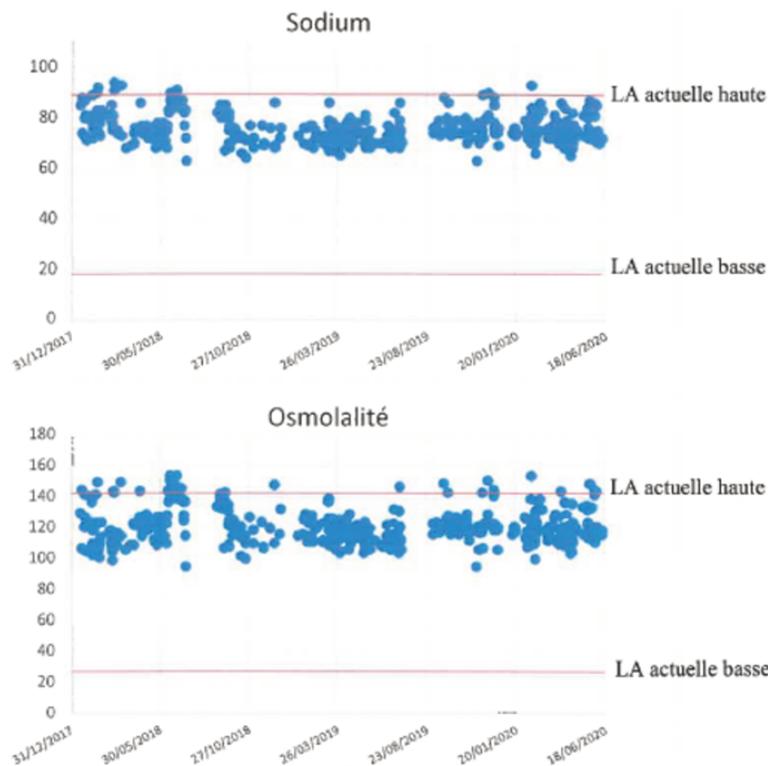


Figure 1 – Mesure d’osmolalité (en mosmol/kg) et de sodium spectrophotomètre (en mmol/L) de l’ensemble des lots produits entre janvier 2018 et mi-juin 2020, toutes voies et origines confondues, soit 377 lots (en rouge : limites d’alertes actuellement en vigueur)

Figure 39 : Représentation des valeurs d’osmolalité et de sodium observées pour l’ensemble des lots produits entre janvier 2018 et mi-juin 2020, source : Laboratoire LFB Biomédicaments

La figure ci-dessus (Fig. 39) présente les valeurs d’osmolalité et de sodium observées pour l’ensemble des lots, toutes voies et origines confondues, produits entre janvier 2018 et mi-juin 2020 soit un total de 377 lots. Elle montre que les limites d’alerte actuelles ne sont pas adaptées à ce qui est observé en routine. En effet, pour les deux analyses, la limite d’alerte basse est très en-deçà des minimums constatés sur les lots de routine. A l’inverse, plusieurs lots présentent des valeurs supérieures à la limite d’alerte haute.

Comme expliqué précédemment, le photomètre de flamme resté au laboratoire de Chimie n’était plus accessible 7j/7 et 24h/24 pour doser le sodium avec la méthode de référence. Afin de poursuivre la fabrication des lots en continu, le sodium est donc quantifié par une méthode de calcul basée sur l’osmolalité mesurée au Laboratoire de production. Selon l’état du photomètre de flamme la corrélation sodium/osmolalité établie sous forme d’équation peut évoluer.

Depuis un changement applicable à la reprise de l'AT 2016, le volume fixe d'EPPI lors de la dialyse finale en EPPI pour éliminer l'excès de NaCl apporté par la dialyse NaCl est défini selon cette condition :

- si masse protéique < 115 kg poids d'EPPI = 2100 kg,
- si > 115 kg poids d'EPPI = 2300 kg soit un écart relativement faible de 200 kg.

Pour les lots dont le poids de protéines est en fourchette haute entre 90 et 115 kg, les 2100 kg sont parfois insuffisants pour obtenir en fin de concentration une osmolalité conforme aux limites d'alerte.

Le procédé de dialyse EPPI n'offre plus de marge de manœuvre pour augmenter le volume d'EPPI des lots < 115 kg de protéines et abaisser ainsi l'osmolalité pour viser la conformité.

Sur la base d'une étude des résultats d'analyses de l'osmolalité et du sodium de l'albumine concentrée purifiée de 2016 à 2020 et de l'historique de ces analyses, de nouvelles spécifications pour toute origine et voie sont proposées.

Cette révision est sans aucun impact qualité.

D. Retour sur l'année 2021

En 2021, 11 alertes concernant le taux de sodium de cette même étape sont retrouvées, en valeurs basses pour la majorité. A cette époque, l'action vue précédemment afin de modifier les limites d'alertes du sodium et de l'osmolalité n'était pas encore applicable, le problème est donc le même que celui vu précédemment.

En plus de cela, d'autres actions se sont ajoutées :

- Ouverture d'une DCI concernant la révision des limites d'alerte de l'osmolalité et du sodium photomètre/pilotage de l'albumine concentrée purifiée
- Révision des procédures afin d'appliquer ces nouvelles limites d'alertes

E. Retour sur l'année 2022

Enfin, en 2022, arrive l'exercice PQR mettant en avant les 34 alertes relatées par ce paramètre. Les comparaisons avec les années précédentes montrent alors une récurrence année par année de ces alertes malgré les actions mises en place, ainsi qu'un nombre d'alertes en augmentation. Dans ce contexte, une action PQR est proposée afin de réévaluer la méthode de calcul du taux de sodium.

Les investigations menées dans le cadre de cette action mettent en évidence un défaut de corrélation entre le sodium pilotage déterminé au Laboratoire de Production et le sodium final dosé par photométrie de flamme au laboratoire analytique qui mène à l'obtention de résultats HLA sur l'étape Albumine Stabilisée. L'équation utilisée pour le calcul du sodium pilotage à partir de l'osmolalité permet une équivalence du taux de sodium à partir de la mesure de l'osmolalité mais elle n'assure plus une corrélation fiable et robuste. C'est pourquoi une DCI a été ouverte pour la mise en place du dosage du sodium par photométrie de flamme des échantillons process albumine en remplacement du sodium pilotage à partir de l'osmolalité. A la clôture de cette DCI, les échantillons process seront directement dosés par photométrie de flamme. Il n'y a donc plus de méthode de calcul du taux de sodium en application depuis la clôture de cette DCI.

Dans ce cas concret, l'exercice PQR a donc permis un suivi d'un paramètre année après année, pour finalement identifier une absence d'amélioration d'un événement et ainsi initier la création et le suivi d'une action pour remédier à cette problématique. Aussi, puisqu'une action n'aurait aucun intérêt sans son suivi d'efficacité, il semblerait intéressant de constater la différence lors de la prochaine période PQR, puisque pour la période 2023 l'action n'était pas encore close.

VI. Ouverture sur une éventuelle ressemblance avec d'autres processus concernant les DM ou DMDIV

1. Réglementation des Dispositifs Médicaux (DM)

A. Généralités

Un Dispositif Médical est par définition « *tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :*

- *Diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie*
 - *Diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci*
 - *Investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique*
 - *Communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus*
- Et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. » (88)*

Tout comme les médicaments, les dispositifs médicaux doivent répondre à une réglementation de plus en plus stricte. Les réglementations couvrent toutes les étapes du cycle de vie d'un dispositif médical, de sa conception à sa mise sur le marché, en passant par sa fabrication, son étiquetage, son emballage et sa distribution. Elles exigent également des fabricants de disposer de systèmes de gestion de la qualité. En Europe, la conformité à cette réglementation est représentée par la délivrance du marquage CE. Cela implique que ce dernier réponde aux exigences fixées à savoir celles de sécurité et de bénéfices cliniques.

Pour obtenir le marquage CE, plusieurs étapes sont nécessaires :

- Choisir un Organisme Notifié, de manière libre parmi ceux habilités pour les bonnes catégories de DM
- Evaluer le produit et le SMQ de l'entreprise en question

- Délivrer le certificat de marquage CE (pour une durée de 5 ans maximum)
- Suivre et renouveler le certificat (audits, ...) (89)

En France, la qualité et la sécurité de l'ensemble des DM présents sur le marché sont également sous la surveillance de l'ANSM.

Aussi, publié depuis 2017, le nouveau règlement européen 2017/745 en relation avec ces dispositifs médicaux est entré en application depuis le 26 mai 2021. Il s'agit d'une évolution avec une réelle importance pour la sécurité et le bénéfice apporté aux patients. En effet, plusieurs aspects de cette réglementation ont été renforcés. Notamment, les exigences avant la commercialisation d'un DM (évaluations cliniques), la création d'une nouvelle base de données européennes (Eudamed) ou encore les modifications des habilitations des organismes notifiés. (90) (91)

En somme, les obligations générales en termes de sécurité et de performance sont identiques pour l'ensemble des produits. Néanmoins, le moyen de démontrer le respect de ces exigences sera d'autant plus contraignant que la classe de risque du DM est élevée.

B. Classification des DM

Les Dispositifs médicaux sont classés selon leur niveau de risque potentiel pour la santé. Cela va de la classe I (niveau de risque le plus faible) à la classe III (niveau de risque le plus élevé).

Il est de la responsabilité du fabricant de classer le DM en se basant sur des règles de classification établies en fonction de la finalité revendiquée pour le produit.

Quatre classes de DM peuvent donc être différenciées :

- La classe I (risque faible) : lunettes correctrices, béquilles, thermomètres, compresses ...
- La classe IIa (risque potentiel modéré/mesuré) : lentilles de contact, couronnes dentaires, ...
- La classe IIb (risque potentiel élevé/important) : préservatifs, produits de désinfection des lentilles, pompes à perfusion, ...
- La classe III (risque élevé) : implants mammaires, stérilets, prothèses de hanche, stents, ... (89)

2. Réglementation des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DMDIV)

A. Généralités

Un dispositif médical de diagnostic in vitro est défini comme « *un produit ou instrument, y compris les accessoires et logiciels, destiné par son fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain (sang, urine, tissus, etc.), dans le but de fournir une information, notamment sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne ou sur une anomalie congénitale.* » (92)

Comme pour les Dispositifs Médicaux vus précédemment, les DMDIV ont vu la directive européenne évoluer, pour leur part depuis 2022. En effet, depuis mai 2022 (pour la classe A non stériles), la Directive 98/79/CE applicable aux DMDIV est remplacée par le règlement (UE) 2017/746.

Alors qu'auparavant la plupart des DMDIV faisaient l'objet d'une auto-certification, ils sont dorénavant soumis à une évaluation par un Organisme Notifié. En effet, les DMDIV (sauf exception des DMDIV de classe A non stériles) doivent recevoir un marquage CE pour être mis sur le marché. (93)

B. Classification des DMDIV

Les DMDIV sont également classés en 4 catégories de risque, en fonction de leur utilisation et de leur impact sur la santé. Cette classification est différente de celle des DM, les classes allant de A à D, et la classe D étant la plus élevée. Les exigences spécifiques auxquelles les dispositifs doivent répondre sont sur le même principe que pour les DM, corrélées aux catégories de risque.

Les quatre classes distinctes de DMDIV sont donc :

- Classe A (faible risque pour la santé publique et faible risque individuel pour le patient) : instruments, réceptacles, ...
- Classe B (faible risque pour la santé publique et/ou risque individuel modéré pour le patient) : contrôles, certains autotests, ...
- Classe C (risque modéré pour la santé publique et/ou risque individuel élevé pour le patient) : tests génétiques, tests de la grippe, marqueurs de cancer, ...

- Classe D (risque élevé pour la santé publique et risque élevé pour le patient) : groupe sanguin, tests VIH, agents transmissibles, ... (94)

3. Post Market Surveillance (PMS)

La « Post Market Surveillance » (PMS) ou Surveillance Post-Commercialisation en français est un processus essentiel pour assurer la sécurité et l'efficacité des DM et DMDIV une fois qu'ils sont commercialisés. Son objectif principal est de collecter, analyser et gérer les informations liées à leur utilisation. Cela permet de détecter les éventuels problèmes de sécurité, de performance ou de qualité de ces dispositifs, ainsi que de prendre des mesures appropriées pour y remédier. La Surveillance Post Commercialisation fait partie du Système de Management de la Qualité (SMQ) du fabricant. (95)

A. Référence aux règlements applicables aux DM et DMDIV

La surveillance après commercialisation est évoquée dans ces règlements, notamment dans l'article 83 (règlement 2017/745 applicable aux DM) et 78 (règlement 2017/746 applicable aux DMDIV) qui stipulent :

« 1. Pour chaque dispositif, les fabricants conçoivent, établissent, documentent, appliquent, maintiennent et mettent à jour un système de surveillance après commercialisation en fonction de la classe de risque et du type de dispositif. Ce système fait partie intégrante du système de gestion de la qualité du fabricant visé à l'article 10, paragraphe 8.

2. Le système de surveillance après commercialisation permet de collecter, d'enregistrer et d'analyser, d'une manière active et systématique, les données pertinentes sur la qualité, les performances et la sécurité d'un dispositif pendant toute sa durée de vie, de tirer les conclusions qui s'imposent et de définir et d'appliquer toute mesure préventive ou corrective et d'en assurer le suivi.

3. Les données collectées au titre du système de surveillance après commercialisation mis en place par le fabricant sont en particulier utilisées pour :

a) actualiser la détermination du rapport bénéfice/risque et améliorer la gestion des risques visées à l'annexe I, chapitre I ;

b) actualiser les informations sur la conception et la fabrication, la notice d'utilisation et l'étiquetage ;

c) actualiser l'évaluation des performances (DMDIV) / l'évaluation clinique (DM)

- d) actualiser le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances visé à l'article [...];*
- e) faire apparaître les besoins en matière de mesures préventives, de mesures correctives ou de mesures correctives de sécurité ;*
- f) répertorier les possibilités d'amélioration de la facilité d'utilisation, des performances et de la sécurité du dispositif ;*
- g) le cas échéant, contribuer à la surveillance après commercialisation d'autres dispositifs ; et*
- h) identifier les tendances et en rendre compte conformément à l'article [...].*

La documentation technique est mise à jour en conséquence.

4. Si, dans le cadre de la surveillance après commercialisation, il apparaît que des mesures préventives ou correctives ou les deux sont nécessaires, le fabricant applique les mesures appropriées et informe les autorités compétentes concernées ainsi que, le cas échéant, l'organisme notifié. Lorsqu'un incident grave est constaté ou qu'une mesure corrective de sécurité est appliquée, cela est notifié conformément à l'article [...] »

B. Etapes d'un PMS

Ce processus implique plusieurs activités (Fig. 40) :

- La collecte des données : les fabricants de DM et DMDIV doivent instaurer des mécanismes permettant de récolter les données concernant l'utilisation des produits sur le marché. De cela peut faire partie les rapports d'incidents, les données en provenance des utilisateurs ou professionnels de santé, mais aussi des informations concernant les effets indésirables ou dysfonctionnements constatés.
- L'analyse des données : une fois la collecte des données effectuée, ces dernières doivent être analysées de manière consciencieuse pour tout détecter n'importe quel éventuel problème. Les analyses réalisées peuvent servir à identifier les tendances, les motifs récurrents ou pour évaluer les risques éventuels liés à l'utilisation des dispositifs.
- L'évaluation des risques : les fabricants se doivent d'évaluer les risques potentiels liés aux dispositifs. Il faut prendre en compte les données de surveillance, mais aussi les résultats d'études cliniques ou les observations des autorités sanitaires.

- La prévention et la gestion des risques : dès lors que les risques sont identifiés, il est évident qu'il est nécessaire de mettre en place des mesures pour les maîtriser. Cela peut consister par exemple à mettre à jour les instructions d'utilisation, modifier le dispositif ou encore rappeler ou retirer du marché certains produits.
- La communication : les données PMS sont communiquées régulièrement aux autorités réglementaires compétentes, aux utilisateurs et professionnels de santé.

En bref, il s'agit d'une étape importante du cycle de vie des DM et DMDIV puisqu'elle permet de recueillir des informations qui n'auraient pas pu être identifiées lors des essais cliniques préalables à la mise sur le marché.



Figure 40 : Surveillance après commercialisation d'un logiciel dispositif médical (DM ou DMDIV), informations issues du règlement (UE) 2017/745 relatif aux DM, source : Article de Maurice Navarro ⁽⁹⁵⁾

Ces actions impactent le dossier de marquage CE du dispositif en question.

4. Periodic Safety Update Report (PSUR)

Le « Periodic Safety Update Report » ou Rapport Périodique Actualisé de Sécurité en français est un document réglementaire important pour les DM et DMDIV. Selon les exigences réglementaires, les fabricants de DM et DMDIV doivent soumettre régulièrement des PSUR aux autorités compétentes.

Le PSUR doit contenir des informations détaillées sur les évaluations de sécurité, les évaluations cliniques, les résultats des études post-commercialisation et les données collectées auprès des utilisateurs. Il doit également inclure une évaluation de la balance bénéfico-risque continu du DM et des mesures prises pour minimiser les risques éventuels.

Le PSUR est en quelque sorte une synthèse des données issues des activités du plan de PMS pour une période spécifiée.

A. Référence aux règlements applicables aux DM et DMDIV

Le Rapport Périodique Actualisé de Sécurité est évoqué dans ces règlements, notamment dans l'article 86 (règlement 2017/745 applicable aux DM) et 81 (règlement 2017/746 applicable aux DMDIV) qui stipulent :

« 1. Les fabricants de dispositifs des classes C et D établissent, pour chaque dispositif et, le cas échéant, pour chaque catégorie ou groupe de dispositifs, un rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) faisant la synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données de surveillance après commercialisation qui ont été collectées dans le cadre du plan de surveillance après commercialisation visé à l'article [...], exposant la justification de toute mesure préventive ou corrective prise et les décrivant. Pendant toute la durée de vie du dispositif concerné, ce PSUR décrit :

- a) les conclusions de la détermination du rapport bénéfico/risque ;*
- b) les principales constatations du SPAC ; et*
- c) le volume des ventes du dispositif et une estimation de la taille et d'autres caractéristiques de la population utilisant le dispositif et, si possible, la fréquence d'utilisation du dispositif. »*

En outre, cette exigence nouvelle induit un examen plus cohérent, standardisé et systématique des données de surveillances après commercialisation (PMS). Son objectif principal est donc de présenter un résumé des résultats et des conclusions des données de PMS. Lorsqu'un changement de balance Bénéfice/Risque

défavorable est identifié, cette information est évaluée et prise en compte dans le cadre de la gestion des risques et de l'évaluation clinique. Il convient alors d'examiner et d'évaluer que le dispositif demeure sûr et efficace.

Le PSUR est présenté de manière claire, organisée, facilement consultable et sans ambiguïté. Il est produit tel un document autonome qui peut être évalué indépendamment de documents justificatifs.

5. Délais imposés et champs d'application

Comme souvent, des délais sont précisés dans la réglementation et peuvent différer selon les cas, qui sont donc à étudier scrupuleusement.

A. Dispositifs médicaux

Pour les DM, les exigences en termes de PMS et PSUR sont différentes selon les classes de risque établies. (*Fig. 41*)

En effet, notamment, pour les DM de classe I, il n'est pas demandé de fournir de PSUR mais uniquement un rapport sur la surveillance après commercialisation. A l'inverse, pour les classes IIa, IIb et III, un PSUR est demandé obligatoirement. Pour ces trois classes de DM, des différences d'exigences subsistent tout de même au niveau des délais de mise à jour. Alors que la classe IIa nécessite une mise à jour du PSUR au moins une fois tous les deux ans (ainsi qu'au besoin), les classes IIb et III, elles, doivent justifier d'une mise à jour de leur PSUR au minimum une fois par an.

La période de collecte des données doit commencer à la date de certification MDR du DM.

Exigences du Règlement (UE) 2017/745

Type d'enregistrement	Classes concernées	Mise à jour
Rapport sur la surveillance après commercialisation	Classe I	Selon les besoins
Rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR)	Classe IIa	Selon les besoins et au moins une fois tous les deux ans
	Classe IIb ou III	Au moins une fois par an

Figure 41 : Tableau récapitulatif des exigences du Règlement 2017/745 en termes de PMS et PSUR, source : Article de Maurice Navarro⁽⁹⁵⁾

Aussi, pour les DM de classe IIa et IIb, les PSUR ne sont pas transmis via la base de données européenne EUDAMED, ils sont mis à disposition de l'Organisme Notifié impliqué dans l'évaluation de la conformité et fournis sur demande aux autorités compétentes. Concernant les DM de classe III et implantables, le fabricant se doit de soumettre le PSUR via EUDAMED à son Organisme notifié à la fin de la période de collecte des données assorti d'un délai raisonnable de réalisation de ce rapport.

B. Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro

Concernant les DMDIV, sur le même principe, les exigences varient selon les classes de risques expliquées précédemment. (Fig. 42)

Pour les classes A et B est demandé un PMS. Pour les classes C et D qui sont donc à plus haut risque, un PSUR est demandé au minimum une fois par an.

Exigences du Règlement (UE) 2017/746

Type d'enregistrement	Classes concernées	Mise à jour
Rapport sur la surveillance après commercialisation	Classe A ou B	Selon les besoins
Rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR)	Classe C ou D	Au moins une fois par an

Figure 42 : Tableau récapitulatif des exigences du Règlement 2017/746 en termes de PMS et PSUR, source : Article de Maurice Navarro ⁽⁹⁵⁾

Concernant les DMDIV de classe C, les fabricants sont tenus de mettre les PSUR à la disposition de l'Organisme Notifié et sur demande aux autorités compétentes. Les DMDIV de classe D, eux, voient leurs PSUR communiqués à l'Organisme Notifié via EUDAMED. Cet ON va fournir son évaluation dans ce même système et l'ensemble sera consultable par les autorités compétentes sur le système électronique.

Pour finir, certaines entreprises prennent la décision (et sont libres) de faire systématiquement les deux types de rapport, peu importe la classe à laquelle appartienne leur dispositif.

6. Comparaison avec l'exigence PQR

A. Similitudes

Que ce soit l'exigence PQR concernant les médicaments ou l'exigence PMS/PSUR relative aux DM et DMDIV, il s'agit d'exigences réglementaires visant à assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits à destination des patients.

A travers ces différentes obligations, des similitudes peuvent être mises en avant. En effet, par exemple, dans les deux cas la notion d'amélioration continue est

primordiale, il s'agit même d'une des principales motivations de ces rapports. Aussi, cette notion d'amélioration continue est pour l'un comme pour l'autre encore souvent non perçue. Le respect de délais contraignants et la réponse à des critères précis empêchent généralement les différents contributeurs de percevoir les bénéfices à courts, moyens ou longs termes de ces rapports.

De plus, à chaque fois, la quantité de données à traiter est importante, ce qui engendre des temps d'analyses appropriés et des ressources adéquates, qui sont importants eux aussi.

B. Différences

En contrepartie, des différences restent cependant présentes entre les deux types d'exigences.

Tout d'abord, nous avons pu constater que le contenu du rapport variait. En ce qui concerne les PQR, le rapport doit comprendre une évaluation complète du système qualité du fabricant, y compris les processus de production, les procédures de contrôles qualité, les données de stabilité, les plaintes et les rappels, les déviations, etc. A contrario, les rapports PMS ou PSUR incluent une évaluation de la sécurité et de la performance du dispositif en se basant sur les données de surveillance post-commercialisation telles que les événements indésirables, les plaintes des utilisateurs, les résultats cliniques, etc. Finalement, le contenu des rapports PMS et PSUR pourraient davantage s'apparenter à la partie exploitation des PQR.

De plus, les délais imposés par chaque réglementation ne sont pas les mêmes. Alors que pour les PQR, le délai attendu est d'une année, pour les PMS et PSUR ce dernier peut varier entre « au besoin » et au moins tous les deux ans suivant les cas. Cependant, il demeure intéressant de rappeler que dans les BPF, la mention à la requête annuelle de la réalisation du rapport est ponctuée du mot « normalement » ce qui peut poser question :

« De telles revues doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les revues précédentes. »

Ainsi, cela peut amener à se demander s'il s'agit de laisser au fabricant une éventuelle « marge de manœuvre » dans les délais de réalisation des rapports, et si c'est le cas à combien de temps pourrait-on faire correspondre ce « normalement ». Au contraire, les délais exposés dans les règlements 2017/745 et 2017/746 sont explicites et sans ambiguïté concernant les délais à respecter.

VII. Conclusion

Pour conclure, la Revue Qualité Produit est une exigence réglementaire s'illustrant comme un réel outil qualité au service des patients, surtout lorsqu'il est perçu comme un atout par l'ensemble des contributeurs.

Prenant place au cœur de la vague d'outils d'amélioration continue, ce rapport est le fruit d'une organisation bien rodée et d'un système qualité perfectionné.

Bien que ses avantages soient incontestables dans les faits, certains inconvénients demeurent tout de même présents et peinent à faire valoir toute la productivité de ce système.

Nous l'avons vu tout au long de cette thèse, la réglementation des produits de santé est en constante évolution. Au fil du temps, elle devient toujours plus complète, plus précise, plus pointilleuse. Ainsi, dans ce contexte évolue également la réglementation des Dispositifs Médicaux et Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro qui tendent à se rapprocher de plus en plus de la réglementation des médicaments. En ce sens, nous avons pu voir que certaines de leurs exigences venaient à s'apparenter sur certains points la notion de Revue Qualité Produit.

De cette manière, nous pouvons être amenés à nous demander si les autorités réglementaires pourraient venir à harmoniser certaines de leurs exigences pour l'ensemble des produits de santé ? Ou encore, les entreprises seraient-elles capables à l'avenir de rendre ces processus plus robustes et moins coûteux en utilisant par exemple les notions d'Intelligence Artificielle ou encore d'automatisation ?

BIBLIOGRAPHIE :

1. ANSM - mise à jour le 20/12/2021 - Consulté le 11/11/2022 :
<https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/ansm-agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante>
2. ANSES - Notre organisation - 09/06/2022 - Consulté le 12/11/2022 :
<https://www.anses.fr/fr/content/notre-organisation>
3. ANSES - L'agence nationale du médicament vétérinaire, missions et actions - 22/02/2022 - Consulté le 12/11/2022 :
<https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99agence-nationale-du-m%C3%A9dicament-v%C3%A9t%C3%A9rinaire-%E2%80%93-missions-et-actions>
4. HAS - La HAS en bref - 29/10/2020 - Consulté le 13/11/2022 :
https://www.has-sante.fr/jcms/c_452559/fr/la-has-en-bref
5. A propos de l'agence - Agence Européenne du Médicament - 8 novembre 2019 - EMA/338312/2016 Rév. 3 - Consulté le 10/11/2022 :
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema_fr.pdf
6. Le système européen de réglementation des médicaments - EMA/716925/2016 - Consulté le 10/11/2022 : [european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf](#) (europa.eu)
7. ANSES - European Medicines Agency (EMA) - 14/02/2022 - Consulté le 10/11/2022 :
<https://www.anses.fr/fr/portails/1808/content/152882#:~:text=L%27Agence%20europ%C3%A9enne%20des%20m%C3%A9dicaments%20%28EMA%29%20est%20une%20agence,dans%20l%27UE%2C%20tant%20du%20c%C3%B4t%C3%A9%20humain%20que%20v%C3%A9t%C3%A9rinaire.>
8. EMA - Heads of Medicines Agency (HMA) - Consulté le 14/11/2022 :
<https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/eu-partners/eu-member-states/heads-medicines-agencies>
9. ANSES - Heads of Medicines Agency (HMA) - 14/02/2022 - Consulté le 14/11/2022 : <https://www.anses.fr/fr/content/heads-medicines-agency-hma>

10. EDQM - EDQM vision, missions and values - Consulté le 14/11/2022 :
<https://www.edqm.eu/en/vision-mission-values>
11. OMS – Pays – Consulté le 13/11/2022 :
<https://www.who.int/fr/countries#:~:text=Les%20Membres%20de%20l%27OMS%20sont%20regroup%C3%A9s%20en,fonction%20de%20leur%20r%C3%A9partition%20g%C3%A9ographique%20%28194%20%C3%89tats%20Membres%29.>
12. OMS, qu'est-ce que c'est ? – Futura – Consulté le 13/11/2022 :
<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-oms-4321/>
13. OMS - Ce que nous faisons - Consulté le 13/11/2022 :
<https://www.who.int/fr/about/what-we-do>
14. FDA - What we do - 28/03/2018 - Consulté le 13/11/2022 :
<https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>
15. PICS/S - Introduction - Consulté le 16/11/2022 :
<https://picscheme.org/en/about-introduction-in-french>
16. Bibliothèque Numérique du Droit de la Santé et d'Éthique Médicale - CSP - Consulté le 17/11/2022 : <https://www.bnds.fr/edition-numerique/dictionnaire/csp-10071.html>
17. ANSM – La Pharmacopée française – Mis à jour le 10/01/2023 - Consulté le 15/01/2023 : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/pharmacopee/la-pharmacopee-francaise>
18. Cours dispensé par l'intervenant extérieur Jean-Denis MALLET, année 2022-2023 dans le cadre du M2 PGI : BPF, Audits et Inspections - Consulté le 12/02/2023
19. Safety Culture - Qu'est-ce que les BPF ? - Publié le 31/08/2022 - Consulté le 14/11/2022 : <https://safetyculture.com/fr/themes/bpf-bonnes-pratiques-de-fabrication/>
20. Management Qualité - Qu'est-ce que les Bonnes Pratiques de Fabrication - Consulté le 14/11/2022 : <https://www.managementqualite.com/les-bonnes-pratiques-de-fabrication-bpf/>
21. EDQM - 11ème édition de la Pharmacopée Européenne - Consulté le 17/11/2022 : <https://www.edqm.eu/fr/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>

22. ANSM – La Pharmacopée européenne – Mis à jour le 30/12/2022 – Consulté le 15/01/2023 : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/pharmacopee/la-pharmacopee-europeenne>
23. LNE Laboratoire national de métrologie et d'essais - Marquage CE des DM et DMDIV - Consulté le 20/12/2022 : <https://www.lne.fr/fr/certification/marquage-CE-DM-DMDIV>
24. LNE Laboratoire national de métrologie et d'essais - GMED - Publié le 08/07/2020 - Consulté le 21/12/2022 : <https://www.lne.fr/fr/actualites/gmed-organisme-notifie-titre-reglement-ue-2017745>
25. ICH - Mission - Consulté le 15/11/2022 : <https://www.ich.org/page/mission>
26. ICH Q9 - Partie III : gestion du risque qualité - Consulté le 15/11/2022 : https://www.afmps.be/sites/default/files/content/part_iii-ich_q9_fr_def.pdf
27. ISO - Normes - Consulté le 15/11/2022 : <https://www.iso.org/fr/standards.html>
28. ISO – Normes ISO 9001 – Consulté le 15/11/2022 : <https://www.iso.org/fr/iso-9001-quality-management.html>
29. ISO – Normes ISO 9004 – Consulté le 15/11/2022 : <https://www.iso.org/fr/standard/70397.html>
30. Axess Qualité - La qualité - Consulté le 17/11/2022 : <https://www.axess-qualite.fr/qualite.html>
31. Ooreka – Définition qualité – Consulté le 17/11/2022 : <https://qualite.ooreka.fr/comprendre/definition-qualite>
32. ISO - Normes de Systèmes de management - Consulté le 18/11/2022 : <https://www.iso.org/fr/management-system-standards.html>
33. Axess Qualité – Management de la qualité – Consulté le 17/11/2022 : <https://www.axess-qualite.fr/management-qualite.html>
34. Blog Gestion de Projet - Management de la Qualité - Consulté le 17/11/2022 : <https://blog-gestion-de-projet.com/management-qualite/>
35. Ooreka Entreprise - Management de la Qualité - Consulté le 17/11/2022 : <https://qualite.ooreka.fr/comprendre/management-de-la-qualite>
36. BeaBoss - Quels sont les objectifs du management de la qualité ? - publié le 22/10/2021 - Consulté le 18/11/2022 : <https://fiches-pratiques.chefdentreprise.com/Thematique/marketing-1052/FichePratique/Management-de-la-qualite-quels-sont-ses-objectifs--366192.htm>

37. Manager Go - Section Management de la Qualité - Mis à jour le 22/07/2022 - Consulté le 18/11/2022 : <https://www.manager-go.com/management-de-la-qualite/>
38. Wikipédia - Management de la Qualité - Modification le 15/09/2022 - Consulté le 18/11/2022 : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Management de la qualit%C3%A9](https://fr.wikipedia.org/wiki/Management_de_la_qualit%C3%A9)
39. OpenEdition Books - Les acteurs du management qualité - Consulté le 18/11/2022 : <https://books.openedition.org/irdeditions/20654>
40. CRIPP - Définition de l'audit interne - Edition 2017 - Consulté le 18/11/2022 : https://docs.ifaci.com/wp-content/uploads/2018/05/CRIPP_2017_Definition.pdf#:~:text=D%C3%89FINITION%20DE%20L%E2%80%99AUDIT%20INTERNE%20L%E2%80%99audit%20interne%20est%20une,et%20contribue%20%C3%A0%20cr%C3%A9er%20de%20la%20valeur%20ajout%C3%A9e
41. Ooreka - Audit interne : définition et objectif - Consulté le 21/11/2022 : <https://qualite.ooreka.fr/astuce/voir/629479/audit-interne>
42. CNRS - Présentation sur la mise en œuvre des principes de management de la qualité à la DAI du CNRS - Septembre 2018 - Consulté le 17/11/2022 : https://ecolequalite.sciencesconf.org/data/pages/15_QuaRES_EQ2018_CS_Quinquis_LeMartin.pdf
43. BeaBoss - Quels sont les indicateurs de la qualité ? - Mis à jour le 22/09/2022 - Consulté le 21/11/2022 : <https://fiches-pratiques.chefdentreprise.com/Thematique/marketing-1052/FichePratique/Focus-sur-les-indicateurs-de-qualite--354255.htm>
44. Up Silience - Indicateurs qualité ISO9001 - Publié le 03/08/2021 - Consulté le 23/11/2022 : <https://upsilience.com/blog-demarche-qualite-indicateurs-qualite-iso-9001/>
45. Comexplorer - Comment formuler un objectif smart ? - 16/03/2018 - Consulté le 17/11/2022 : <https://www.comexplorer.com/blog/comment-formuler-un-objectif-smart>
46. Survey Magazine - Les enquêtes de satisfaction - Consulté le 23/11/2022 : <https://www.soft-concept.com/surveymag/les-enquetes-de-satisfaction-au-coeur-des-nouvelles-normes-iso.html>
47. Piloter.org - Qu'est-ce que la roue de Deming PDCA ? - 16/06/2022 - Consulté le 17/11/2022 : <https://www.piloter.org/qualite/roue-de-deming-PDCA.htm>

48. BeaBoss - Quel est l'intérêt d'un système qualité dans une entreprise ? - Mis à jour le 04/10/2021 - Consulté le 13/12/2022 : <https://fiches-pratiques.chefdentreprise.com/Thematique/marketing-1052/FichePratique/Quel-est-interet-systeme-qualite-entreprise-364757.htm>
49. Ooreka – Assurance Qualité – Consulté le 11/12/2022 : <https://qualite.ooreka.fr/comprendre/assurance-qualite>
50. Wikipédia - Contrôle Qualité - mis à jour le 27/09/2022 - Consulté le 13/12/2022 : https://fr.wikipedia.org/wiki/Contr%C3%B4le_qualit%C3%A9#:~:text=Le%20contr%C3%B4le%20qualit%C3%A9%20est%20un%20aspect,de%20la%20gestion%20de%20la%20qualit%C3%A9
51. Axess-Qualité - Manuel Qualité ISO 9001 et structure documentaire - Consulté le 20/12/2022 : <https://axess-qualite.fr/manuel-qualite-iso-9001.html>
52. 123dok - Maîtrise du processus de Revue Qualité Produit - consulté le 21/12/2022 : <https://123dok.net/article/revue-qualit%C3%A9-produit-ma%C3%AEtrise-processus-revue-qualit%C3%A9-produit.4yr1k38q>
53. Cours dispensé par l'intervenant extérieur Jean-Marc WOJTASIK, année 2022-2023 dans le cadre du M2 PGI : Revue Qualité Produit - Consulté le 12/02/2023
54. Code Federal Regulation (CFR) de la FDA titre 21 partie 211 - Consulté le 17/02/2023: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=211&showFR=1 , c>
55. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) de l'ANSM - Consulté le 17/02/2023
56. Bonnes Pratiques de Fabrication Canadiennes - Consulté le 05/03/2023 : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante.html>
57. Site Officiel ICH - Quality Guidelines - Consulté le 05/03/2023 : <https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Guideline.pdf> (Version du 10 novembre 2000) & <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf> (Version du 4 juin 2008)

58. Qu'est-ce que la Maîtrise Statistique des Procédés ? - ISEK.fr - Consulté le 25/04/2023 : <https://www.isek.fr/quest-que-la-msp-maitrise-statistique-des-procedes/#:~:text=La%20Ma%C3%AEtrise%20Statistique%20des%20Proc%C3%A9d%C3%A9s%20%28MSP%2FSPC%29%20La%20MSP,n%E2%80%99agit%20pas%20directement%20sur%20la%20conformit%C3%A9%20du%20produit>
59. La Capabilité - Infoqualité - Consulté le 29/03/2023 : <https://www.infoqualite.fr/accordance-29/>
60. Analyse de Capabilité Cp & Cpk / Comment calculer la capabilité process par We improve - 01/05/2020 - Consulté le 23/04/2023 : <https://www.bing.com/videos/search?q=video+capabilit%C3%A9&view=detail&mid=BE43401887E96DA3C49DBE43401887E96DA3C49D&FORM=VIRE>
61. Les principes de la maîtrise statistique des procédés - 11/07/2016 - Consulté le 23/04/2023 : <https://www.bluelean.fr/blog/outils-6-sigma/la-maitrise-statistique-des-procedes-et-les-cartes-de-controle.html>
62. Amélioration continue : pourquoi et comment appliquer cette démarche ? - Consulté le 09/05/2023 : <https://reussir-son-management.com/amelioration-continue/>
63. Qu'est-ce que l'amélioration continue ? - Kanbanize - Consulté le 05/05/2023 : <https://kanbanize.com/fr/amelioration-continue/quest-ce-que-lamelioration-continue>
64. Comment faire de l'amélioration continue ? - QualitéPro - 02/01/2018 - Consulté le 20/05/2023 : <https://www.youtube.com/watch?v=5GrbOMnCamE>
65. Définitions, outils et avantages du Lean Management – Manutan – 01/03/2022 – Consulté le 27/05/2023 : <https://www.manutan.com/blog/fr/lexique/le-lean-management-definition-et-outils>
66. Cours dispensé par l'intervenant extérieur Amine CHICK, année 2022-2023 dans le cadre du M2 PGI : Lean Management - Consulté le 09/05/2023
67. The 7 Types of Wastes of Toyota Production System (TPS) – Sesa Systems - - Consulté le 28/05/2023 : <https://www.sesa-systems.co.uk/muda-waste-reduction-through-visual-management>
68. Qu'est-ce que la méthode Six Sigma ? - IONOS - 29/06/2020 - Consulté le 10/05/2023 : <https://www.ionos.fr/startupguide/gestion/methode-six-sigma/#:~:text=Six%20Sigma%20%3A%20Six%20Sigma%20%28ou%206%2>

0Sigma%29,co%C3%BBts%20et%20%C3%A0%20g%C3%A9n%C3%A9rer%20des%20b%C3%A9n%C3%A9fices%20plus%20importants.

69. Qu'est-ce que le Lean Six Sigma ? – Lean Six Sigma France – 05/01/2021 – Consulté le 27/05/2023 : <https://leansixsigmafrance.com/blog/la-difference-entre-le-lean-le-six-sigma-et-le-lean-six-sigma/>
70. Les Six Sigma – Sesa Systems – Consulté le 28/05/2023 : <https://www.sesa-systems.com/six-sigma>
71. Le Kaizen - 17/11/2016 - Consulté le 09/05/2023 : <https://www.bing.com/videos/search?q=d%C3%A9marche+Kaizen&docid=603505014639381084&mid=A8BFC6629C3556E352D4A8BFC6629C3556E352D4&view=detail&FORM=VIRE>
72. Createch Performance : La Méthode des 5S ou la standardisation du travail, par quoi commencer ? - Mis à jour en décembre 2022 - Consulté le 12/05/2023 : <https://www.createch.ca/fr/blogue/methode-5s-standardisation-travail>
73. Les 5S : ça vaut vraiment le coût ! – XL groupe – 26/03/2014 – Consulté le 29/05/2023 : <https://www.parlonslean.com/les-5s-ca-vaut-vraiment-le-cout>
74. Euresa System - Quelques exemples de management visuel pour votre entreprise - 17/11/2022 - Consulté le 12/05/2023 : <https://www.euresa-system.com/quelques-exemples-management-visuel-pour-entreprise/>
75. SMED : outil de lean management pour l'industrie - Safety Culture - 05/12/2022 - Consulté le 09/05/2023 : <https://safetyculture.com/fr/themes/smed/>
76. Qu'est-ce que la méthode SMED ? - PTC - 24/05/2021 - Consulté le 10/05/2023 : <https://www.ptc.com/fr/blogs/iiot/what-is-smed>
77. Le 5 Pourquoi – Comment Progresser.com – Consulté le 29/05/2023 : <https://www.commentprogresser.com/outil-5-pourquoi.html>
78. Les cercles de la qualité – Cabinet NPM – 16/05/2020 – Consulté le 31/05/2023 : <https://cabinetnpm.com/les-cercles-de-la-qualite/>
79. Comment faire un diagramme d'Ishikawa et dans quel contexte l'utiliser ? – Blog gestion de projet – Consulté le 31/05/2023 : <https://blog-gestion-de-projet.com/diagramme-dishikawa/>
80. Le diagramme d'Ishikawa – Le blog du dirigeant – 20/06/2023 – Consulté le 21/06/2023 : <https://www.leblogdudirigeant.com/diagramme-ishikawa/>

81. Diagramme de Pareto : appliquer le principe de Pareto et l'analyser – Blog gestion de projet – Consulté le 21/06/2023 : <https://blog-gestion-de-projet.com/principe-de-pareto-et-la-gestion-de-projet/>
82. La méthode QQQCCP : Définition et exemples concrets – Everlaab – Consulté le 21/06/2023 : <https://everlaab.com/methode-qqqccp/>
83. Juste à temps – Ooreka – Consulté le 22/06/2023 : <https://stockage.ooreka.fr/comprendre/stockage-juste-a-temps>
84. Qu'est-ce que Kanban ? Guide du débutant – Kanbanize – Consulté le 23/06/2023 : <https://kanbanize.com/fr/ressources/debuter-avec/methode-kanban>
85. Qu'est-ce qu'un Gemba Walk ? – Safety Culture – 04/12/2022 – consulté le 23/06/2023 : <https://safetyculture.com/fr/themes/gemba-walk/>
86. Qu'est-ce qu'un indicateur de performance, ou KPI ? – Asana – 21/12/2022 - Consulté le 24/06/2023 : <https://asana.com/fr/ressources/key-performance-indicator-kpi>
87. Comment définir des indicateurs de performance ? – Manager Go – Mis à jour le 15/09/2020 – Consulté le 25/06/2023 : <https://www.manager-go.com/finance/indicateurs-de-performance.htm>
88. ANSM - Webinaire DM – Consulté le 10/07/2023 : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/16/20211216-webinaire-dm-qualification-classification-v1-2-avec-logiciels.pdf>
89. La réglementation des dispositifs médicaux – Snitem – Mis à jour le 21/04/2023 – Consulté le 08/07/2023 : <https://www.snitem.fr/le-dispositif-medical-dm/dm-et-cadre-reglementaire/la-reglementation-des-dispositifs-medicaux/>
90. Réglementation relative aux dispositifs médicaux (DM) et aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) – ANSM – Mis à jour le 24/02/2023 – Consulté le 07/07/2023 : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/reglementation-relative-aux-dispositifs-medicaux-dm-et-aux-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv>
91. Entrée en application du nouveau règlement européen relatif aux dispositifs médicaux – ANSM – Mis à jour le 18/06/2021 – Consulté le 09/07/2023 : <https://ansm.sante.fr/actualites/entree-en-application-du-nouveau-reglement-europeen-relatif-aux-dispositifs-medicaux>

92. Nos missions - Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) - ANSM – Consulté le 11/07/2023 :
<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/p/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv>
93. DMDIV - Principaux textes législatifs et réglementaires - ANSM – Mis à jour le 25/05/2021 – Consulté le 14/07/2023 :
<https://ansm.sante.fr/documents/referance/reglementation-relative-aux-dispositifs-medicaux-dm-et-aux-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv/dmdiv-principaux-textes-legislatifs-et-reglementaires>
94. Règlementation IVDR 2017/746 : être bien accompagné ! – La vie du labo – 26/04/2022 – Consulté le 14/07/2023 : <https://www.laviedulabo.fr/comment-etre-bien-accompagne-vers-la-reglementation-2017-746-ivdr/>
95. Surveillance après commercialisation d'un logiciel dispositif médical (DM ou DMDIV) – Maurice Navarro – 28/04/2022 – Consulté le 15/07/2023 :
<https://www.mauricenavarro.com/articles/surveillance-apres-commercialisation-d-un-logiciel-dispositif-medical-dm-ou-dmdiv/>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : CARON
Prénom : Flavie

Titre de la thèse : La Revue Qualité Produit : un outil d'amélioration continue au service de la qualité pour le patient

Mots-clés : Qualité – Assurance Qualité – Système Qualité – Amélioration continue – Revue Qualité Produit – Réglementation – Bonnes Pratiques de Fabrication – Industrie

Résumé :

Depuis toujours, la santé fait partie des préoccupations de tous, occupant une place importante dans le quotidien de chacun. Chimistes, chercheurs, professionnels de santé et bien d'autres acteurs, tous majeurs, bataillent ensemble avec un objectif commun : soigner. Dans ce contexte et depuis de nombreuses années, la qualité des produits de santé est devenue un aspect incontournable de la chaîne du soin afin de garantir à chaque patient les chances de guérison les plus prometteuses. En ce sens, les systèmes qualité des industries de santé dans leur globalité constituent un secteur en constante évolution, fait de beaucoup de rigueur et de défis en permanence. Divers outils se mettent en place pour satisfaire ce haut niveau d'exigences, où la Revue Qualité des Produits occupe une place importante.

Membres du jury :

Président : Professeur SIEPMANN Juergen, Professeur de Pharmacotechnie industrielle à la Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille)

Directeur, conseiller de thèse : Professeur SIEPMANN Florence, Professeur de Pharmacotechnie industrielle à la Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille)

Assesseur(s) : Madame SALOMÉ Laura, Docteure en Pharmacie et titulaire de pharmacie d'officine à Godewaersvelde
Monsieur WOJTASIK Jean-Marc, Responsable PQR, Laboratoires LFB Biomédicaments à Lille