

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

**Soutenue publiquement le 04/10/2024  
Par Mme CADIX Audrey**

---

**Amélioration d'outils de gestion des événements qualité au sein des  
services de Mirage et de Conditionnement sur un site de production de vaccins**

---

**Membres du jury :**

**Présidente du jury :**



Madame Anne GARAT, Maître de Conférences et Praticien Hospitalier à l'UFR3S-Pharmacie

**Directrice de thèse :**

Madame Mounira HAMOUDI, Maître de Conférences des Universités à l'UFR3S-Pharmacie

**Assesseurs :**

Monsieur Bertan ÖNER, Pharmacien Assurance Qualité, NOVO NORDISK, Chartres  
Madame Fanny DEFASQUE, Pharmacien Responsable Assurance Qualité, BAXTER, Lille

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 1 sur 9

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
<b>Audrey Hennebelle</b> Assistante de direction	<b>Cyrille Porta</b> Responsable des Services	<b>Delphine Allorge</b> Doyen

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Bertrand DÉCAUDIN  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

### UFR3S



Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Damien CUNY  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Valentin ROUSSEL

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable des Services  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2 sur 9

### 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.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3 sur 9

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.	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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
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	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4 sur 9



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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
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
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5 sur 9

M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	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.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI	Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6 sur 9

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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7 sur 9

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
Mme	KUBIK	Laurence	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



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8 sur 9

#### Maîtres de Conférences Associés



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

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandre	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9 sur 9

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

#### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour

## 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

### ***A ma présidente de jury de thèse, Madame Garat,***

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Également, merci pour tout ce que vous m'avez appris, pendant mes années d'études tout comme pendant mon stage au Centre Anti Poisons.

### ***A ma directrice de thèse, Madame Hamoudi,***

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être ma directrice de thèse. Je n'aurai pu imaginer faire ce chemin avec quelqu'un d'autre. Merci pour votre grande patience, votre accompagnement, vos conseils et votre soutien, pendant la rédaction de cette thèse, mais aussi pendant toutes mes années d'études à la faculté de pharmacie de Lille.

### ***A mes deux assesseurs de jury,***

#### ***A Bertan,***

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de t'être rendu disponible pour m'accompagner dans cette dernière étape. Merci pour tous les conseils que tu as pu m'apporter pendant l'année où nous avons travaillé ensemble, je garderai toujours un bon souvenir de nos discussions pendant tes temps de présence pharmaceutique.

#### ***Et à Fanny,***

Merci de faire partie de mon jury de thèse. Tout comme tu m'aidais il y a quelques années à gravir les blocs de la salle d'escalade, tu m'aides aujourd'hui à franchir la dernière étape de ma vie d'étudiante en pharmacie. Que cela soit quand nous partagions les bancs de la faculté ensemble ou maintenant, tu as toujours été de bons conseils, et je suis reconnaissante de partager ce moment avec toi.

**A Robin,**

Merci de me soutenir depuis plusieurs années à présent, et de me suivre dans tous mes projets fous. Merci de m'avoir encouragée pendant la rédaction de cette thèse. J'ai hâte de commencer ce nouveau chapitre de nos vies.

**A mes sœurs,**

Merci de m'encourager dans tous mes projets, de me soutenir, et bien sûr de me supporter, jour après jour ! Je suis ravie que vous puissiez m'accompagner dans cette dernière étape en tant qu'étudiante. Pour fêter ce passage à l'âge adulte, j'attends de vous retrouver dès cet hiver sur les pistes de ski, afin de vous apprendre à réaliser des chutes artistiques !

**A mes parents,**

Merci de m'avoir soutenue pendant toutes mes années d'études et de m'avoir encouragée, dans mes études comme dans ma vie de grande baroudeuse. Promis, je ne compte pas battre de sitôt mon record de 6 déménagements en un an.

**A tous mes amis de la faculté de Lille,**

*Merci de m'avoir accompagnée pendant nos années d'études, je garderai toujours en mémoire les bons moments que l'on a passé ensemble, qu'il s'agisse des repas à la cafet' et au RU, des sorties shopping, des soirées étudiantes, ou des sessions de révisions. Merci à tous ceux qui sont encore, après toutes ces années, des amis proches sur qui je peux compter, cela restera toujours un plaisir de vous retrouver autour d'un verre ou d'un repas, afin de rattraper le temps perdu, que le lieu de rencontre soit la région parisienne, la région lyonnaise, la Normandie, le Nord, où tout autre endroit où vos prochaines aventures vous mèneront.*

**Aux TMPPistes,**

Merci pour ces belles rencontres. En plus d'avoir été des camarades de promotions en or, vous êtes devenus de bons amis, compagnons de balades nocturnes, amateurs de découverte de parcs, et de super colocataires ! Certains d'entre vous sont devenus des collègues, comme toi Justine, pendant notre année d'alternance, ou toi Thomas plus récemment, lancé dans l'aventure d'être team leader, toujours présent pour me conseiller. Merci pour votre soutien indéfectible. J'attends avec impatience nos prochaines aventures ensemble.

**A mes anciennes collègues enquêtrices,**

Merci pour tous ces moments partagés, vous m'avez si bien accueillie au sein de votre équipe, et avez rendu mon année d'alternance particulièrement riche. Merci d'avoir fait en sorte que chaque jour soit l'occasion de découvrir de nouvelles choses dans une ambiance toujours aussi bonne. Merci de m'avoir épaulée pendant mon année d'alternance ayant conduit à la rédaction de cette thèse.

***A tous mes amis,***

Amis de longue date, que notre rencontre ait eu lieu au collège, au lycée, au cours d'un stage ou d'un job étudiant, ou en tant que colocataires, merci pour votre soutien, et pour tous les moments passés ensemble.

**Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la rédaction de cette thèse.**

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AP : Aseptic Production, Production Aseptique en français

AQ : Assurance Qualité

BPD : Bonnes Pratiques Documentaires

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments à usage humain

CAPA : Corrective Action Preventive Action, Action Corrective et Action Préventive en français

CSP : Code de la Santé Publique

DDL : Dossier de Lot

EMA : European Medicines Agency, Agence Européenne du Médicament en français

KPI : Key Performance Indicator, Indicateur Clé de Performance en français

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain en français

ISO : International Organization for Standardization, Organisation internationale de normalisation en français

LD : Ligne Directrice

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

QOp : Qualité Opérationnelle

PEQ : Pilotage des Evénements Qualité

PEQ Hebdo : Pilotage des Evénements Qualité Hebdomadaire

PF : Produit Fini

PR : Produit Réparti

PRM : Produit Réparti Miré

RE : Revue d'Efficacité

SMQ : Système de Management de la Qualité

VDL : Vide de Ligne

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b>	<b>19</b>
<b>PARTIE I : CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE DE LA PRODUCTION D'UN MEDICAMENT</b>	<b>21</b>
1. GENERALITES CONCERNANT LA PRODUCTION D'UN MEDICAMENT	21
2. REGLEMENTATION APPLICABLE A LA PRODUCTION D'UN MEDICAMENT	22
2.1. BONNES PRATIQUES DE FABRICATION	22
2.2. CONSEIL INTERNATIONAL D'HARMONISATION DES EXIGENCES TECHNIQUES POUR L'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN	23
2.3. NORMES DE L'ORGANISATION INTERNATIONALE DE STANDARDISATION	24
3. SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE	24
<b>PARTIE II : CAS PARTICULIER DE LA PRODUCTION D'UN VACCIN</b>	<b>27</b>
1. DEFINITION D'UN VACCIN	27
2. CYCLE DE VIE D'UN VACCIN	27
2.1. PRODUCTION ASEPTIQUE D'UN VACCIN	28
2.2. PRODUCTION NON ASEPTIQUE D'UN VACCIN	29
2.3. REVUE DU DOSSIER DE LOT, LIBERATION DU LOT ET PHARMACOVIGILANCE	29
3. MIRAGE D'UN VACCIN	31
4. CONDITIONNEMENT SECONDAIRE D'UN VACCIN	36
5. TRAÇABILITE DES ACTIVITES DE LA PRODUCTION D'UN VACCIN	38
6. REVUE DU DOSSIER DE LOT ET LIBERATION DU LOT	40
<b>PARTIE III : TRAITEMENT D'ANOMALIES RENCONTREES LORS DE LA PRODUCTION D'UN VACCIN</b>	<b>43</b>
1. DEFINITION D'UNE ANOMALIE	43
2. DEFINITION D'UNE ACTION CORRECTIVE ET D'UNE ACTION PREVENTIVE	44
3. DEFINITION D'UNE REVUE D'EFFICACITE	46
4. EXEMPLE D'UNE ANOMALIE CAUSEE PAR UN OUBLI DE TRAÇABILITE	47
5. PROCESSUS GENERAL DE TRAITEMENT DES ANOMALIES	47
<b>PARTIE IV : PILOTAGE DES ANOMALIES, DES ACTIONS CORRECTIVES ET PREVENTIVES ET DES REVUES D'EFFICACITE ET EXEMPLES D'AMELIORATION DE SUPPORTS DE PILOTAGE</b>	<b>58</b>
1. GENERALITES CONCERNANT LE PILOTAGE DES ANOMALIES	58
2. DEROULEMENT ET ORGANISATION DES REUNIONS DE PILOTAGE	60
2.1. REUNION HEBDOMADAIRE POUR LE PILOTAGE DES ANOMALIES	60
2.2. REUNION DE PILOTAGE DES CAPA ET DES RE	61
2.3. REUNION QUOTIDIENNE DE PILOTAGE DES ANOMALIES	61
3. FONCTIONNEMENT D'UN SUPPORT DE PILOTAGE	62
4. EXEMPLE D'AMELIORATION DE SUPPORTS DE PILOTAGE DES ANOMALIES DANS UNE ENTREPRISE DE PRODUCTION DE VACCINS	68
4.1. CONTEXTE NECESSITANT L'AMELIORATION D'UN SUPPORT DE PILOTAGE	68



4.2.	EXEMPLE DE CREATION D'UN NOUVEAU SUPPORT DE PILOTAGE DES ANOMALIES	70
4.2.1	CALENDRIER DU PROJET « NOUVEAU BOARD »	71
4.2.2.	TABLEAU DE DECOMPOSITION DES TACHES POUR LE PROJET NOUVEAU BOARD	71
4.2.2.1.	<i>État des lieux du portefeuille des anomalies</i>	73
4.2.2.2.	<i>Prise en charge des anomalies non traitées</i>	74
4.2.2.3.	<i>Définition et création du nouveau support de pilotage</i>	75
4.2.2.4.	Définitions des besoins en analysant les limites du support actuel	75
4.2.2.5.	Création du nouveau support	77
4.3.	PRESENTATION DU NOUVEAU SUPPORT DE PILOTAGE DES ANOMALIES	77
<b>5.</b>	<b>EXEMPLES D'AMELIORATION DE SUPPORTS DE PILOTAGE DES ACTIONS CORRECTIVES ET PREVENTIVES ET DES REVUES D'EFFICACITE</b>	<b>82</b>
5.1.	PRESENTATION DU FONCTIONNEMENT DU BOARD CAPA/RE INITIAL	82
5.2.	CREATION ET MISE EN PLACE D'UN NOUVEAU SUPPORT DE PILOTAGE CAPA/RE	84
5.2.1.	DECOMPOSITION DES TACHES DU PROJET « NOUVEAU BOARD CAPA ET RE »	85
5.2.1.1.	Etat des lieux du portefeuille de CAPA/RE	86
5.2.1.2.	Priorisations des CAPA/RE	87
5.2.1.3.	Définition et création du nouveau support	87
5.2.1.4.	Définition des besoins du nouveau board avec analyse des limites	87
5.2.1.5.	Création du nouveau support	89
5.3.	PRESENTATION DES NOUVEAUX SUPPORTS DE PILOTAGE DES ACTIONS CORRECTIVES ET PREVENTIVES ET DES REVUES D'EFFICACITE	90
<b>6.</b>	<b>TESTS DES NOUVEAUX BOARDS EN SITUATION D'ENCOURS EN EVENEMENTS AUGMENTE</b>	<b>96</b>
6.1.	TEST DU BOARD ANOMALIES	96
6.2.	TEST DU BOARD CAPA	99
6.3.	TEST DU BOARD RE	104
	<b>CONCLUSION</b>	<b>107</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>108</b>

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : ÉTAPES DE PRODUCTION D'UN VACCIN.	30
FIGURE 2 : PHOTOGRAPHIE D'UN FLACON DE VACCIN SOUS FORME LIQUIDE.	31
FIGURE 3 : PHOTOGRAPHIE D'UN FLACON DE VACCIN SOUS FORME LYOPHILISÉE.	32
FIGURE 4 : PHOTOGRAPHIE D'UNE HOTTE DE MIRAGE MANUEL DANS UN BOX DE MIRAGE MANUEL.	33
FIGURE 5 : PHOTOGRAPHIE D'UNE MIREUSE SEMI-AUTOMATIQUE.	33
FIGURE 6 : PHOTOGRAPHIE D'UNE MIREUSE AUTOMATIQUE.	34
FIGURE 7 : LOGIGRAMME REPRESENTANT LES ETAPES DE TRAITEMENT DES EVENEMENTS QUALITE (39).	48
FIGURE 8 : REPRESENTATION DU QQQCCP (9).	50
FIGURE 9 : EXEMPLE DE L'ETAPE DE DECLARATION ET DE CLASSIFICATION REALISEE (VERSION SIMPLIFIEE).	53
FIGURE 10 : PHOTOGRAPHIE DU GABARIT MIS EN PLACE POUR AIDE AU DOUBLE COMPTAGE DES FLACONS.	56
FIGURE 11 : PRESENTATION D'UN MAGNET « MODELE ».	64
FIGURE 12 : CALENDRIER DU PROJET DE CREATION ET MISE EN PLACE D'UN SUPPORT DE PILOTAGE.	71

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : MATRICE DE DETERMINATION DU DELAI D'IMPLEMENTATION DES CAPA (39).	46
TABLEAU 2 : PRESENTATION DU BOARD ANOMALIES INITIAL EN CAS DE FAIBLE ENCOURS EN ANOMALIES.	63
TABLEAU 3 : DETAIL DE LA PARTIE « CLASSIFICATION DES ANOMALIES » DU BOARD ANOMALIES INITIAL.	65
TABLEAU 4 : DETAIL DE LA PARTIE « PILOTAGE INVESTIGATION » DU BOARD ANOMALIES INITIAL.	67
TABLEAU 5 : PRESENTATION DU BOARD ANOMALIES INITIAL EN CAS D'ENCOURS ELEVE EN ANOMALIES.	69
TABLEAU 6 : DECOMPOSITION DES TACHES DANS CHAQUE ETAPE DU PROJET.	72
TABLEAU 7 : TABLEAU PRESENTANT DES LIMITES IDENTIFIEES AU BOARD ANOMALIES ET DES PROPOSITIONS D'AMELIORATION EN LIEN.	75
TABLEAU 8 : PRESENTATION DU NOUVEAU BOARD ANOMALIES EN CAS DE FAIBLE ENCOURS EN ANOMALIES.	78
TABLEAU 9: DETAIL DE LA PARTIE « CLASSIFICATION » DU NOUVEAU BOARD ANOMALIES.	79
TABLEAU 10 : DETAIL DE LA PARTIE « INVESTIGATION EN COURS » DU NOUVEAU BOARD ANOMALIES.	80
TABLEAU 11 : DETAIL DE LA PARTIE « A CLOTURER A L'ENGAGEMENT » DU NOUVEAU BOARD ANOMALIES.	81
TABLEAU 12 : PRESENTATION DU BOARD CAPA/RE INITIAL EN CAS DE FAIBLE ENCOURS EN CAPA/RE.	82
TABLEAU 13: DETAIL DE LA PARTIE « EN COURS D'IMPLEMENTATION » DU BOARD CAPA/RE INITIAL.	83
TABLEAU 14 : PRESENTATION DU BOARD CAPA/RE INITIAL EN CAS D'ENCOURS ELEVE EN CAPA/RE.	84
TABLEAU 15 : TABLEAU DE DECOMPOSITION DES TACHES POUR LA CREATION D'UN NOUVEAU BOARD CAPA/RE.	85
TABLEAU 16 : TABLEAU PRESENTANT DES LIMITES IDENTIFIEES AU BOARD ANOMALIES ET DES PROPOSITIONS D'AMELIORATION EN LIEN.	87
TABLEAU 17 : PRESENTATION DU NOUVEAU BOARD CAPA EN CAS DE FAIBLE ENCOURS DE CAPA.	90
TABLEAU 18 : PRESENTATION DU NOUVEAU BOARD RE EN CAS DE FAIBLE ENCOURS DE RE.	91
TABLEAU 19 : DETAIL DE LA PARTIE « EN COURS D'IMPLEMENTATION » DU NOUVEAU BOARD CAPA.	92
TABLEAU 20 : DETAIL DE LA PARTIE « A CLOTURER A L'ENGAGEMENT » DU NOUVEAU BOARD CAPA.	93
TABLEAU 21 : DETAIL DE LA PARTIE « EN COURS D'IMPLEMENTATION » DU NOUVEAU BOARD RE.	94
TABLEAU 22 : DETAIL DE LA PARTIE « A CLOTURER A L'ENGAGEMENT » DU NOUVEAU BOARD RE.	95
TABLEAU 23 : TEST DU NOUVEAU BOARD ANOMALIES EN CAS D'ENCOURS ELEVE EN ANOMALIES.	96
TABLEAU 24 : DETAIL DE LA PARTIE « INVESTIGATION EN COURS » DU BOARD ANOMALIES (E32 ET E33).	97
TABLEAU 25 : TEST DU BOARD CAPA EN CAS D'ENCOURS ELEVE DE CAPA.	99
TABLEAU 26 : DETAIL DE LA PARTIE « EN COURS D'IMPLEMENTATION » DU BOARD CAPA (A15, A30 ET A31).	100
TABLEAU 27 : DETAIL DE LA PARTIE « A CLOTURER A L'ENGAGEMENT » DU BOARD CAPA (A28).	101
TABLEAU 28 : DETAIL DE LA PARTIE « M≥2 » DU BOARD CAPA (A11, A13 ET A23).	102
TABLEAU 29 : DETAIL DE LA PARTIE « EN COURS D'IMPLEMENTATION » DU BOARD CAPA (A11, A13, A23, A27 ET A44).	103
TABLEAU 30 : TEST DU BOARD RE EN CAS D'ENCOURS ELEVE DE RE.	104
TABLEAU 31 : DETAIL DU BOARD RE (R17, R31, R33, R34).	105
TABLEAU 32 : DETAIL DE LA PARTIE « EN COURS D'IMPLEMENTATION » DU BOARD RE (R17 ET R31).	106

## INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique se spécialise dans la recherche, le développement, la production, et la commercialisation des médicaments. Au vu de ces activités, elle se doit de répondre à des exigences réglementaires assurant la sécurité des patients. En effet, elle doit s'assurer de produire et de mettre sur le marché des médicaments conformes, respectant des critères de sécurité, d'efficacité et de qualité imposés par les différents textes réglementaires inhérents aux pays dans lesquels ils sont commercialisés.

A ce titre, l'industrie pharmaceutique se doit de mettre en place un système de management de la qualité (SMQ) qui permet de détecter, gérer et résoudre tout événement pouvant avoir un effet néfaste sur la qualité du médicament. Ces événements sont appelés « incidents qualité », et peuvent survenir tout au long du cycle de vie du médicament.

Le SMQ englobe notamment :

- Un processus de production permettant le respect des critères de qualité, sécurité et efficacité
- Un processus de traitement des incidents qualité, optimisé grâce à l'utilisation d'outils de pilotage de ces derniers.

Ce travail de thèse décrit ces aspects essentiels du SMQ, en se basant sur l'exemple d'une entreprise pharmaceutique spécialisée dans la production de vaccins. Cette entreprise cherche à améliorer ses outils de pilotage des incidents qualité afin de réduire le temps de traitement de ces derniers.

Pour cela, cette thèse s'articule en quatre parties :

- La *première partie* a pour objectif de présenter le contexte réglementaire de la production d'un médicament.
- La *deuxième partie* présente le déroulement de la production d'un vaccin, et détaille les étapes de mirage et de conditionnement (secondaire), mais également les étapes de revue du dossier de lot et de libération de lot.

- La *troisième partie*, accompagnée d'exemples, décrit le processus de traitement des incidents qualité dans une entreprise produisant des vaccins.
- La *quatrième partie* est consacrée au pilotage des incidents qualité avec la présentation des supports de pilotage. Elle détaille, grâce à des exemples, comment améliorer un support de pilotage.

# **PARTIE I : CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE DE LA PRODUCTION D'UN MÉDICAMENT**

## ***1. Généralités concernant la production d'un médicament***

Le médicament est défini de la manière suivante selon l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) : « on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (1).

Afin de pouvoir commercialiser un médicament, l'entreprise doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette dernière est accordée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour la France, et par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour l'Europe. Pour cela, elle doit constituer un dossier qui justifiera qu'elle commercialise un médicament respectant les 3 critères suivants : sécurité, efficacité et qualité. Elle devra alors définir précisément la méthode et les conditions de sa fabrication, et elle décrira également tous les contrôles qu'elle réalisera pendant la vie du médicament. Selon l'article R5129 du CSP, le dossier d'AMM devra comprendre :

- « La description du mode et des conditions de fabrication du médicament y compris, notamment, la formule complète de préparation et toutes indications utiles sur le récipient ;
- La description des techniques de contrôle des matières premières et de la spécialité prête à l'emploi ainsi que, si nécessaire, celle des techniques de contrôle en cours de fabrication et l'indication des résultats obtenus par application de ces techniques ;
- Les comptes rendus des expertises analytiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques ;
- Un échantillon du modèle-vente de la spécialité pharmaceutique ou une maquette du conditionnement, celle-ci pouvant être réduite au projet d'étiquetage et au

projet de notice si celle-ci est prévue, avec indication, pour chaque présentation, de la forme pharmaceutique et du contenu en poids, en volume ou en unités de prise ;

- Copie des décisions autorisant la fabrication de la spécialité concernée et délivrée, selon le cas, soit en vertu de la législation nationale du fabricant, soit en application des articles R. 5108 et R. 5110 ou, le cas échéant, copie des récépissés des demandes d'autorisation si lesdites demandes n'ont pas encore donné lieu à décision ;
- Le cas échéant, l'AMM obtenue pour cette spécialité pharmaceutique soit dans un état membre des communautés européennes, soit dans un pays tiers, pour autant que cette autorisation y existe » (2).

Les méthodes doivent être robustes afin de permettre la fabrication de médicaments en série, en gardant le même niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité. L'entreprise devra démontrer « qu'elle dispose effectivement d'une méthode de fabrication et de procédés de contrôles de nature à garantir la qualité du médicament au stade de fabrication en série » selon l'article L601 du CSP (3).

Pour résumer, afin de répondre aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité, l'entreprise doit répondre à un cahier des charges lors de la production du médicament. Afin de respecter scrupuleusement ce cahier des charges, correspondant au dossier d'AMM, la fabrication du médicament devra respecter les exigences de plusieurs textes réglementaires.

## ***2. Réglementation applicable à la production d'un médicament***

### ***2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication***

Afin de commercialiser un médicament en Europe et d'obtenir une AMM, les industries doivent respecter des règles strictes qui assurent un niveau de qualité suffisant. Ces règles correspondent aux Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments à usage humain (BPF). Les BPF ont été créées en 1978 suite à différents scandales sanitaires, et sont mises à jour régulièrement (4).

Les BPF sont définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) « comme étant un des éléments de l'assurance qualité, elles garantissent que les médicaments sont

fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché. Elles s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Le principe de base des BPF implique que la qualité doit être intégrée au produit et qu'elle ne doit pas être testée seulement sur un produit fini (PF). L'objectif est de démontrer l'homogénéité intra et inter-lot, la reproductibilité et la traçabilité des produits » (5).

Les BPF sont applicables « aux établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L.5124-1 du Code de la santé publique, et sont un référentiel opposable » (6).

Les BPF sont divisées en quatre parties :

- « Partie I : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain.
- Partie II : Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments, qui est divisée en 20 points.
- Partie III : Documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication.
- Partie IV : Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante.
- Plusieurs annexes présentant plusieurs lignes directrices particulières comme la ligne directrice (LD) pour les médicaments stériles ou radiopharmaceutiques » (7).

## 2.2. Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain

Le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) est un conseil international qui a pour objectif de travailler sur l'harmonisation des exigences réglementaires pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. L'ICH a été créé en 1990 (8).

Cet organisme publie des recommandations qui ont pour but de permettre aux industriels de proposer des médicaments avec des niveaux de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisants. Les industriels doivent donc respecter ces recommandations, même si elles ne sont pas opposables dans le but de déposer un dossier d'AMM.



De plus, les ICH Q9 (Gestion du risque Qualité) et ICH Q10 (Système Qualité Pharmaceutique) ont été intégrées dans la partie III des BPF en 2014 (9).

L'ICH se divise en quatre grands thèmes :

- Exigences de la qualité ;
- Exigences de sécurité ;
- Exigences d'efficacité ;
- Exigences multidisciplinaires (9).

### 2.3. Normes de l'Organisation Internationale de Standardisation

L'Organisation Internationale de Standardisation (ISO) travaille sur l'établissement de normes industrielles permettant aux entreprises de s'appuyer sur ces lignes directrices (LD) harmonisées au niveau mondial assurant un niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisant pour les médicaments. Elles sont donc utilisées par les entreprises pharmaceutiques, qui vont s'orienter vers la famille des normes ISO 9000, comprenant notamment les ISO 9001 et ISO 9004.

En ce sens, ces normes ISO décrivent une notion primordiale pour les industries pharmaceutique : le SMQ (9).

## **3. Système de management de la qualité**

Selon les BPF, chaque entreprise pharmaceutique « doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et son efficacité doit faire l'objet d'une surveillance » afin de respecter les critères du médicament (10).

Ainsi les entreprises pharmaceutiques doivent mettre en place un SMQ et vont pouvoir s'appuyer sur les normes de la famille ISO 9000 nommées « Système de Management de la Qualité » pour implémenter ce dernier.

D'après la définition présentée dans la norme ISO 9000 nommée « Système de Management de la Qualité – Principes essentiels et vocabulaire », un SMQ est défini comme la partie d'un système de management relatif à la qualité (11).

Un système de management se définissant comme « un ensemble d'éléments corrélés ou interagissant avec un organisme utilisé pour établir des politiques, des objectifs et des processus de façon à atteindre lesdits objectifs » (12).

La qualité est quant à elle définie comme « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèque d'un objet à satisfaire des exigences » (13).

Selon la famille des normes ISO 9000 voici les 8 principes fondamentaux d'un SMQ :

- L'orientation client ;
- Le leadership ;
- L'implication du personnel ;
- L'approche processus ;
- Le management par approche système ;
- L'amélioration continue ;
- L'approche factuelle pour la prise de décision ;
- Les relations mutuellement bénéficiaires avec les fournisseurs (9).

*La norme ISO 9001 « Système de Management de la Qualité – Exigences »* a pour objectif d'aider les entreprises à améliorer leurs performances, à répondre aux attentes de leurs clients et à démontrer leur engagement en faveur de la qualité. Pour cela, cette norme décrit comment établir et améliorer un SMQ (14).

*La norme ISO 9004 « Système de Management de la Qualité – Qualité d'un Organisme-Lignes directrices pour l'amélioration de la performance »* accompagne les entreprises dans le but d'obtenir des performances durables (15).

Cette obligation d'avoir mis en place un SMQ est également décrite dans l'article 6 des directives 2003/94/CE et 91/412/CEE : « Le fabricant établit et met en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique efficace, qui implique la participation active de la direction et du personnel des différents services concernés » (16).

Cette notion est également décrite dans la ligne directrice ICHQ10 qui a pour objectif de présenter un modèle de SMQ efficace pour l'industrie pharmaceutique (16). Ce texte énumère ainsi les différents éléments d'un SMQ :

- « Un système de monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit ;
- Un système d'actions préventives et correctrices ;
- Un système de gestion des changements ;
- Une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit » (17).

On retrouve ici la nécessité réglementaire de posséder dans le SMQ, un système prenant en charge les incidents qualité, mais aussi les actions correctives et préventives.

En effet, l'ICH Q10 définit plus précisément ce qui est attendu du système de monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit, et décrit alors que ce système doit « Prendre en compte les retours faits sur la qualité des produits, qu'ils soient internes ou externes à l'entreprise (par exemple, les réclamations, les rejets de lot, les non-conformités, les rappels, les déviations, les déficiences constatées durant des audits et des inspections réglementaires) » (18).

Or, ces **non-conformités** et **déviations** peuvent également être appelées **incidents qualité, événements qualité** ou **anomalies**.

Il est donc primordial pour les entreprises d'avoir mis en place un processus robuste de gestion des incidents qualité, ainsi que des outils de pilotage de ces derniers, afin de s'assurer que leur gestion soit optimale.

## **PARTIE II : CAS PARTICULIER DE LA PRODUCTION D'UN VACCIN**

### **1. Définition d'un vaccin**

Les vaccins sont à la fois des médicaments biologiques et immunologiques et ont une visée préventive.

Un médicament est considéré comme étant biologique lorsque sa substance active est produite ou extraite à partir d'une source biologique et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ; selon l'article L5121-1 du CSP (19).

Selon l'article L5121-1 du CSP, les médicaments immunologiques sont « définis comme tous les agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité » (20).

Un vaccin est une préparation composée d'une ou plusieurs substances actives d'origine biologique. Il est introduit dans l'organisme, par voie intra-musculaire, sous-cutanée ou intradermique, pour provoquer la formation d'anticorps par le système immunitaire contre des maladies virales ou bactériennes.

Un vaccin est administré le plus fréquemment à des personnes qui ne sont pas malades et souvent à des enfants, dès les premiers mois de la vie. Certains vaccins nécessitent des rappels réguliers, selon les schémas vaccinaux (diphtérie, tétanos, poliomyélite, rougeole, oreillons, rubéole, etc.) » (21).

### **2. Cycle de vie d'un vaccin**

La production du vaccin se divise en trois grandes parties :

- Une première partie se déroule en milieu aseptique nécessitant la présence de Zones à atmosphère contrôlée (ZAC) ;
- Une seconde partie a lieu en milieu non aseptique, ne nécessitant pas la présence de ZAC ;

- Une dernière partie a lieu après la production du vaccin. Elle comprend la revue du dossier de lot, la libération du lot et la pharmacovigilance.

### 2.1. Production aseptique d'un vaccin

La production aseptique (AP) se déroule en ZAC. Elle se déroule en 2 grandes parties : la formulation puis la répartition du vaccin.

Tout d'abord, la formulation est le mélange des substances actives et des excipients. Dans le cadre des vaccins, la substance active est réalisée à partir de la culture de virus ou la fermentation de bactéries en laboratoire. Les virus ou bactéries sont ensuite extraits de leur environnement (*phase de récolte*) puis subissent une étape de *purification* afin d'obtenir une substance concentrée, et sans impureté. S'en suit une *phase d'inactivation* qui consiste à supprimer la pathogénicité tout en conservant les propriétés immunologiques du pathogène, ce qui permet de conserver sa capacité à induire une réponse immunitaire préventive du corps humain. Par la suite, l'étape de *formulation* permet de créer une combinaison précise et efficace de différents virus/bactéries inactivés (22).

Ainsi, la substance active est obtenue. L'étape suivante consiste à ajouter les autres éléments entrant dans la composition du vaccin (23) :

- Antigènes viraux ;
- Adjuvants ;
- Conservateurs antimicrobiens ;
- Stabilisants ;
- Diluants.

Une fois formulé, le vaccin est réparti dans son futur contenant appelé conditionnement primaire (flacon ou seringue). Cette étape s'appelle *répartition ou remplissage*.

Seul le format des flacons sera décrit dans la suite de cette thèse.

Certains vaccins seront ensuite *lyophilisés* c'est-à-dire transformés en poudre pour favoriser leur conservation et préserver leur efficacité.

## 2.2. Production non aseptique d'un vaccin

La production non aseptique ne se déroule pas en ZAC. Elle débute avec l'étape *d'inspection visuelle*, aussi appelée « *mirage* ». Cette étape consiste à examiner la qualité du contenu et du contenant par l'œil humain et/ou des technologies numériques de contrôle (caméras notamment). C'est un contrôle à 100% de toutes les unités produites. Cette étape a pour but d'identifier tout défaut visible à l'œil nu (taille > 50 µm) et de rejeter les unités défectueuses (24).

Puis, l'étape de *conditionnement secondaire* a lieu. Elle assure l'étiquetage du flacon, l'insertion d'une notice et la mise sous étui des doses de vaccins. Le conditionnement assure aussi la mise en place d'un système anti-contrefaçon (comme la sérialisation qui est une association de l'étui à un identifiant unique ou encore la mise en place d'une étiquette d'inviolabilité sur l'étui). A la fin de l'étape de conditionnement secondaire, les médicaments conditionnés sont regroupés dans des cartons, placés sur des palettes, prêtes à être distribuées.

## 2.3. Revue du dossier de lot, libération du lot et pharmacovigilance

Pour respecter les exigences réglementaires, et prouver l'adéquation du vaccin avec son dossier d'AMM, toutes les activités réalisées pendant les étapes de fabrication et de conditionnement doivent être enregistrées dans ce qu'on appelle un dossier de lot (DDL). Ce dossier sera relu à la fin de chaque étape de production, afin de vérifier que cette dernière s'est déroulée de la manière attendue. Cette relecture correspond à la revue du DDL. Cette dernière est réalisée successivement par différents intervenants. Tout d'abord par le service de production puis par le service qualité afin de s'assurer de la conformité du lot vis-à-vis des exigences réglementaires.

Une fois les étapes de production et de revues réalisées, la *libération du lot* de vaccin sur le marché est effectuée par le pharmacien responsable, puis une *seconde libération* est réalisée par l'ANSM. Elle peut être réalisée dès lors que tous les contrôles des étapes précédentes sont conformes. Le lot peut ainsi être distribué dans les différents pays où il sera administré aux patients.

Enfin, intervient la *pharmacovigilance*. Cette dernière « a pour objet la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. Elle constitue une garantie qui s'exerce tout au long de la vie d'un médicament » (25).

La pharmacovigilance permettra de recueillir des informations, notamment sur l'apparition d'effets indésirables suite à l'utilisation du médicament. Ces informations seront remontées par les professionnels de santé, et les patients.

De plus, après la libération du produit sur le marché, en cas de non-conformité, ce dernier pourrait faire l'objet de réclamations, déclarées par les patients directement ou par les professionnels de santé utilisant ou dispensant le produit.

Ces réclamations rentrent dans le cadre de la pharmacovigilance, et font toutes l'objet d'investigations par l'entreprise et peuvent entraîner, lorsqu'il y a un risque pour le patient, des rappels de lots.

Ces différentes étapes du processus de production d'un vaccin sont reprises dans le schéma suivant (voir figure 1) :

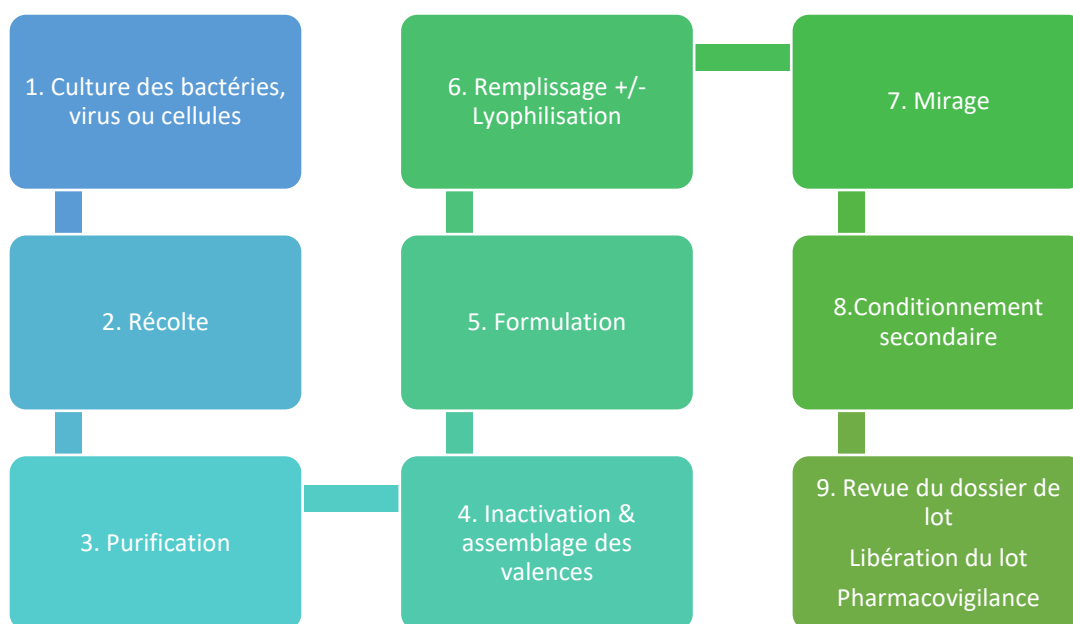


Figure 1 : Étapes de production d'un vaccin.

Afin de faciliter la compréhension de ce manuscrit, il est important d'appréhender les étapes de mirage, de conditionnement secondaire, de revue et de libération du lot. En ce sens, la suite de ce manuscrit en présente une description plus détaillée.

### 3. *Mirage d'un vaccin*

Les vaccins étant des médicaments injectables, ils doivent être stériles (c'est-à-dire dépourvus de micro-organismes viables), apyrogènes (c'est-à-dire qu'ils ne produisent pas de fièvre) et isotoniques (26). Certains vaccins doivent également être aparticulaires (c'est-à-dire exempts de particules). C'est le cas des vaccins produit dans l'entreprise choisie en exemple.

Des contrôles sont réalisés au cours de la production de ces vaccins afin de s'assurer du respect de ces critères indispensables pour veiller à la sécurité du patient.

Durant le processus de remplissage, les vaccins subissent une filtration stérilisante à 0,22 µm pour éliminer toute contamination microbienne ou particulaire, garantissant ainsi leur sécurité.

Après remplissage, les flacons sont scellés avec un bouchon, puis une capsule d'aluminium est sertie pour assurer l'étanchéité et l'intégrité du contenant.

En figures 2 et 3, sont présentés respectivement des flacons de produits liquides et lyophilisés. Comme expliqué précédemment, le flacon est bouché et serti par un bouchon qui est lui-même surmonté d'une capsule aluminium. Un capuchon (snap-off ou flip-off) est ajouté par-dessus la capsule, facilitant l'ouverture tout en préservant la stérilité. La couleur du capuchon est importante, car elle identifie spécifiquement le type de produit et facilite sa reconnaissance au sein de l'entreprise

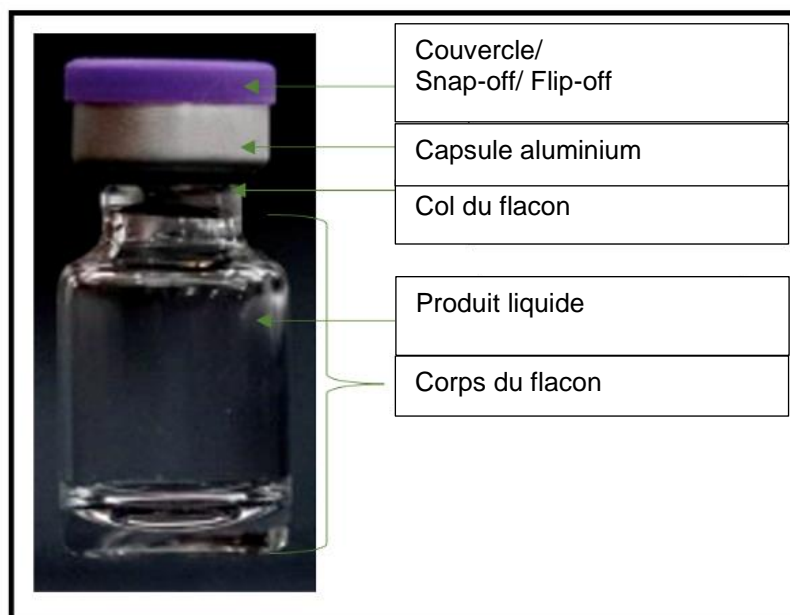


Figure 2 : Photographie d'un flacon de vaccin sous forme liquide.



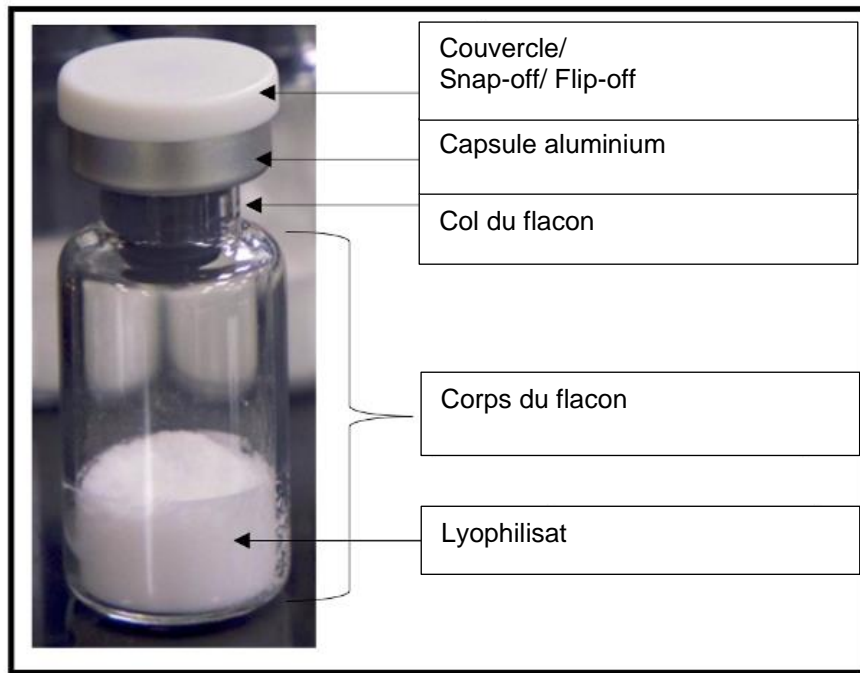


Figure 3 : Photographie d'un flacon de vaccin sous forme lyophilisée.

Afin de s'assurer du respect des critères inhérents aux produits injectables, l'étape d'inspection visuelle intervient alors. C'est une étape obligatoire selon les BPF : « Après la répartition, les produits à usage parentéral doivent subir un contrôle individuel destiné à détecter tout corps étranger ou autre défaut. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il doit être fait dans des conditions appropriées de lumière et d'arrière-plan préalablement déterminées. Les opérateurs effectuant ce contrôle subissent des examens oculaires réguliers, avec leurs verres correcteurs s'ils en portent, et ont droit à des pauses répétées. Lorsque l'on utilise d'autres méthodes de contrôle, le procédé doit être validé et le bon fonctionnement de l'appareillage contrôlé régulièrement. Les résultats des contrôles doivent être enregistrés » (27).

Le mirage, ou inspection visuelle, peut être réalisé par trois techniques principales, en fonction du niveau d'automatisation : manuel, semi-automatique, et automatique.

- Mirage manuel :

Le mirage manuel se réalisera sous hotte avec la présence d'un fond blanc et d'un fond noir, permettant d'observer de potentielles particules par transparence. C'est un opérateur formé à cette activité qui inspectera les flacons un par un (voir figure 4).

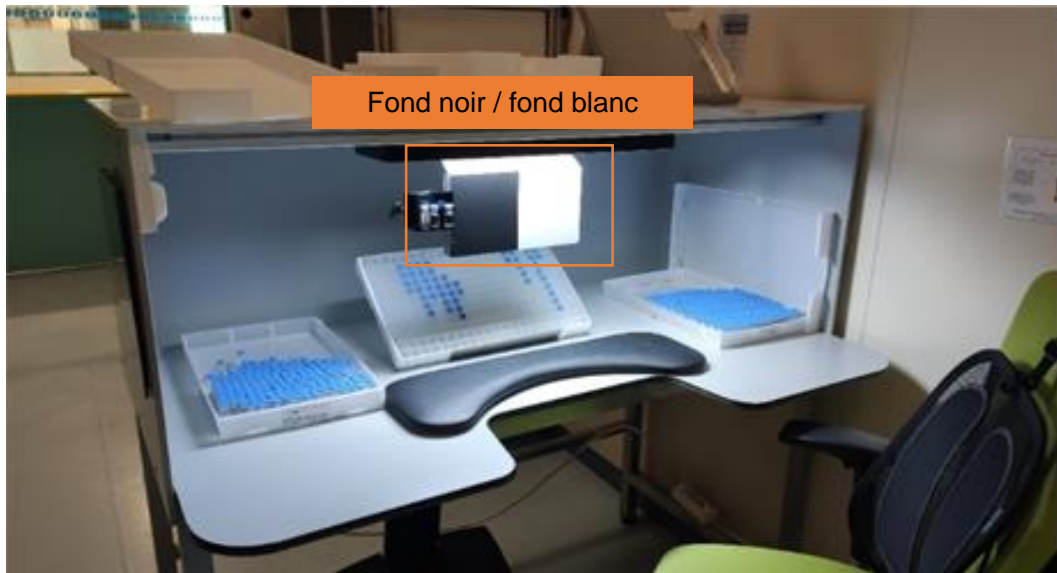


Figure 4 : Photographie d'une hotte de mirage manuel dans un box de mirage manuel.

- Mirage semi-automatique :

Une mireuse semi-automatique est un équipement qui permet le défilement automatisé des flacons sur un convoyeur sous hotte lumineuse. Les flacons passeront automatiquement, un par un, en effectuant une rotation devant l'opérateur en charge du mirage. Ce dernier, aidé par un système de miroirs au niveau de la zone de mirage, pourra alors détecter toute non-conformité du flacon. Il pointera manuellement les flacons défectueux à l'aide d'un stylet. Ces flacons seront alors éjectés (voir figure 5).



Figure 5 : Photographie d'une mireuse semi-automatique.

- Mirage automatique :

Une mireuse automatique est un équipement qui permet l'inspection automatisée de chaque flacon, par un système de caméra, sans intervention nécessaire des opérateurs (voir figure 6).



Figure 6 : Photographie d'une mireuse automatique.

Le mirage est alors réalisé par plusieurs caméras, qualifiées à vérifier différents aspects de chaque flacon :

- Présence du bouchon ;
- Présence de la capsule ;
- Couleur du produit concordante avec l'attendu (afin de détecter un potentiel mélange entre produits) ;
- Quantité de produit concordante avec l'attendu (détection des surdosages ou sous-dosage) par le biais d'une trieuse pondérale ;
- Absence de défauts comme la présence d'une cassure ou d'une fêlure du flacon, la présence d'un impact sur le flacon, la présence de particules dans le produit, la présence de tâches sur le flacon ou dans le flacon, ou l'aspect non conforme du produit par exemple.

Les flacons défectueux sont alors rejetés et éjectés dans une voie dédiée aux flacons non conformes.

Le mirage d'un seul lot à la fois est autorisé dans un box de mirage afin d'éviter les risques de mélange de lots.

Les six étapes suivantes sont essentielles dans le process, peu importe le type de mirage, et doivent être réalisées dans cet ordre :

- Vide de ligne (VDL) : autocontrôle de la ligne et des points critiques avant la réalisation du mirage, afin de s'assurer que la ligne est exempte d'éléments du lot précédent (absence de flacons, snap-off ou de documents associés au lot précédent) dans le but de prévenir le risque de mélange, aussi appelé « mix-up ». Le terme mix-up se définissant comme un mélange entre deux lots de produits. Ainsi, si pendant l'étape de mirage, le VDL n'est pas réalisé entre un lot A et un lot B, il est très probable que des éléments provenant du lot A, encore présents sur la ligne, se retrouvent mélangés avec des éléments du lot B. Ils seront alors conditionnés par la suite comme appartenant au lot B, et recevront l'identification de ce dernier (nom de produit, date de péremption, numéro de lot). C'est pourquoi l'étape de VDL est cruciale pour la sécurité du patient.
- Ventilation des Produits Répartis (PR), concernant les flacons ayant été remplis, bouchés et sertis. Lors de la ventilation, les PR sortent de chambre froide et sont mis à température ambiante afin d'éliminer la condensation qui se forme. En effet, bien que le vaccin se conserve entre 2 et 8°C, les unités sont mirées à température ambiante. L'élimination de la condensation est une étape primordiale, car les flacons ne peuvent être inspectés si elle est présente.
- Mirage des flacons avec éjection des flacons non-conformes (qu'il s'agisse d'un mirage manuel, semi-automatique ou automatique).
- Prélèvements d'échantillons pour les contrôles par le service du contrôle qualité.
- Palettisation : mise en palette des produits mirés alors appelés Produits Répartis Mirés (PRM).
- Transfert des palettes en chambre froide dans l'attente de la prise en charge de ces unités par le conditionnement.

#### **4. Conditionnement secondaire d'un vaccin**

Le conditionnement correspond aux différents éléments permettant de protéger et d'identifier le médicament. Les activités de conditionnement correspondent à l'ensemble des opérations permettant à une forme galénique donnée (liquide, comprimé, pommade, gélule, etc.) d'être placée dans le contenant prévu.

Il existe deux types de conditionnement :

- Le conditionnement primaire est défini comme « celui en contact avec le médicament » (28) et « il a pour rôle de protéger le médicament contre la lumière, l'humidité, l'oxygène, les variations de température, les contaminations biologiques, les dommages physiques » (29) et doit absolument être compatible avec les substances actives et les excipients utilisés afin de ne pas les dégrader par contact avec ces derniers, ou ne de pas être dégradé lui-même par ces derniers.
- « Le conditionnement secondaire est l'emballage dans lequel est placé le médicament. L'étiquetage du conditionnement secondaire mentionne notamment le nom du médicament, le dosage, la composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise, la forme pharmaceutique, les mises en garde spéciales, le numéro de lot de fabrication, la date de péremption, le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (28) ». Il constitue un support d'information primordial pour le patient et doit permettre la bonne identification du produit (sans risque de confusion avec un autre produit), mais également la bonne conservation et la bonne utilisation du médicament (29).

Pour cela, une ligne de conditionnement secondaire comportera au minimum les équipements suivants :

- Une étiqueteuse qui permettra d'apposer une étiquette avec impression des informations attendues sur cette dernière. Ces informations sont appelées « mentions mobiles » ou « mentions variables » et correspondent aux informations propres au lot en cours : soit, le plus souvent, le numéro du lot, sa date de fabrication et sa date de péremption. Ces mentions mobiles permettant l'identification du lot et sa date de péremption, il est primordial qu'elles soient lisibles pendant toute la durée de conservation et d'utilisation du produit.

L'étiqueteuse est équipée d'un système de caméras, qualifiées à vérifier différents éléments sur chaque flacon :

- Présence de la capsule aluminium ;
  - Présence du snap-off ;
  - Couleur du snap-off (afin de détecter un potentiel mélange entre produits) ;
  - Couleur du produit concordante avec l'attendue ;
  - Présence de l'étiquette après application ;
  - Présence et lecture des mentions mobiles : à partir d'une bibliothèque de caractères définis comme acceptables, l'équipement vérifie que les caractères attendus pour le lot sont bien ceux imprimés, et en vérifie la lisibilité.
- Une étuyeuse qui permettra de placer un flacon et une notice dans un étui. La notice a, elle aussi, un rôle crucial pour l'information du patient, qui y retrouvera notamment les conditions d'utilisation, les effets indésirables ainsi que les contre-indications au médicament. L'équipement vérifiera, grâce au flash d'un code barre présent sur la notice, que cette dernière est bien celle attendue (ce qui permet de détecter un potentiel mélange entre notices).
- Une station de marquage des étuis qui permet d'apposer les mentions mobiles propres au lot directement sur l'étui. Cette station permet également, si cette option est choisie, d'imprimer un data matrix sur l'étui qui constituera un identifiant unique pour l'étui, mais également pour le flacon contenu dans ce dernier. De la même manière que pour l'étiqueteuse flacon, cet équipement vérifiera qu'il a imprimé les bons caractères sur l'étui, ainsi que leur bonne lisibilité, pour les mentions mobiles et le data matrix. Cette station est associée à une étiqueteuse permettant de placer des étiquettes d'inviolabilité sur l'étui, si cette option est sélectionnée. Cette étape permettra, si nécessaire, de réaliser la sérialisation du vaccin qui correspond à « un dispositif visant à renforcer la sécurité de la chaîne de distribution des médicaments et à lutter contre leur falsification et qui se décompose comme suit :
- Un dispositif d'inviolabilité pour tous les médicaments, apposé par le fabricant sur l'étui et dont la présence est vérifiée par le pharmacien ;

- Un identifiant unique sur chaque boîte de médicament de prescription médicale obligatoire, apposé par le fabricant et scanné par le pharmacien d'officine » (30).
- Une encartonneuse qui permettra de placer des étuis dans un carton, et d'apposer une étiquette sur ce dernier.
- Un palettiseur correspondant à un robot capable de placer les cartons étiquetés sur une palette, afin de les livrer aux clients.

### **5. Traçabilité des activités de la production d'un vaccin**

La traçabilité est définie comme la « possibilité d'identifier l'origine et de reconstituer le parcours d'un produit, de la production à la distribution » (31).

D'après la norme ISO 9000, la traçabilité correspond à « l'aptitude à retrouver l'historique, la mise en œuvre ou l'emplacement d'un objet » (32).

Comme expliqué précédemment, la traçabilité est une obligation réglementaire pour la production de médicaments. Pour respecter cette dernière, toutes les activités réalisées sont enregistrées dans le DDL. Ce dossier peut être sous forme papier ou numérique. Dans les deux cas, les activités doivent être tracées en temps réel afin de garantir l'intégrité des données devant répondre au principe de l'ALCOA+.

Cet acronyme est une aide mnémotechnique rappelant que les données doivent être : **A**tribuables, **L**isibles, **C**ontemporaines, **O**riginales et **P**récises (le A faisant référence à l'adjectif Accurate en anglais). Le « + » renvoie à l'importance pour les données d'être complètes, cohérentes, durables et disponibles également.

Ce dossier sera archivé par l'entreprise après la libération du lot, afin de pouvoir investiguer si des réclamations surviennent sur ce lot, mais également afin de pouvoir le présenter en cas d'audit ou d'inspection réglementaire.

Le DDL sera composé d'un dossier de fabrication et d'un dossier de conditionnement du lot. Ces derniers sont définis dans le chapitre dédié à la documentation des BPF, comme suit :

« Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication approuvées. Il doit contenir les informations suivantes :

- Le nom et le numéro de lot du produit ;
- Les dates et heures de début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la production ;
- Les initiales de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques de la fabrication et, le cas échéant, de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;
- Le numéro de lot et/ou le numéro d'analyse, les quantités de chaque matière première réellement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté) ;
- Toute opération de fabrication ou tout événement d'importance et les principaux équipements utilisés ;
- Un relevé des contrôles en cours de fabrication, les initiales de(s) la personne(s) les ayant réalisés et les résultats obtenus ;
- Le rendement obtenu à différentes étapes intermédiaires clé de la fabrication ;
- Des notes détaillées portant sur tout problème particulier, même de détail et une autorisation signée pour chaque déviation à la formule et aux instructions de fabrication ;
- L'approbation par la personne responsable des opérations de fabrication » (33).

Un dossier de conditionnement du lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit être basé sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement. Il doit contenir les informations suivantes :

- « Le nom et le numéro de lot du produit ;
- Les dates et heures des opérations de conditionnement ;
- L'identification (initiales) de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques du conditionnement et, le cas échéant, le nom de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;



- Les enregistrements des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ;
- Les informations sur les opérations de conditionnement réalisées, y compris les références aux équipements et aux lignes de conditionnement utilisées ;
- Si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés, y compris les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression des notes détaillées portant sur tout problème particulier ou évènement inhabituel, avec une autorisation signée pour chaque déviation aux instructions de conditionnement ;
- Les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés en stock et les quantités de produit obtenu, avec le bilan comparatif ;
- L'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement » (33).

## **6. Revue du dossier de lot et libération du lot**

Le DDL est un élément crucial pour permettre la libération du lot. En effet, ce dernier sera exploité dans les différentes activités de revue menant à la libération du lot. Les activités de revue sont divisées en 4 étapes (34) :

### **- Revue production**

Il s'agit d'une relecture du DDL par le(s) service(s) de production(s). Celle-ci sera, le plus souvent, subdivisée en plusieurs relectures, chacune correspondant à chaque grande étape de production du lot (une revue après la formulation du vaccin, avant que le DDL et le lot associé ne parte au service suivant, une revue après le remplissage, une revue après le mirage et une revue après le conditionnement secondaire). Cette revue à chaque étape, par du personnel expert du process, a pour objectif de vérifier que les exigences qualité sont remplies : respect des BPF et des Bonnes Pratiques Documentaires (BPD).

Pour vérifier que les BPD sont respectées, le personnel réalisant la revue s'assurera notamment qu'il ne manque pas d'informations, que le DDL est complet et comporte bien tous les échantillons nécessaires.

- Revue qualité

Cette revue est assurée par le service de l'assurance qualité (AQ), aussi appelée qualité opérationnelle (QOp), définie par la norme ISO 9000 comme « partie du management de la qualité visant à donner confiance par la conformité aux exigences pour la qualité » (35). Cette revue va permettre de vérifier l'intégralité du DDL de chaque étape de production concernée (de la même manière que la revue production), et de s'assurer de l'adéquation des activités avec la documentation en vigueur.

La revue d'un DDL ne sera pas validée par les membres de l'AQ du process si les exigences qualités ne sont pas remplies, par exemple si les actions suite à un incident qualité ne sont pas tracées dans le dossier de lot, ou si les potentiels incidents qualité survenus pendant la production n'ont pas été traités entièrement (investigation terminée, et actions évitant la récurrence mises en place). Ainsi, dans la majorité des entreprises, le lot de produit ne pourra pas poursuivre les étapes de production suivantes tant que le DDL de l'étape de production terminée n'est pas validé.

- Revue par le service libération

Cette étape a pour objectif d'évaluer le respect des critères de sécurité, d'efficacité et de qualité du médicament, et d'évaluer le risque de libérer le produit sur le marché. A la fin de cette revue, avec la connaissance de tous les événements survenus pendant la fabrication et le conditionnement du lot, une décision de libération ou de non-libération sera prise. Cette décision ne peut être prise que par la Personne Qualifiée, aussi appelée « Pharmacien Responsable », « Pharmacien Délégué », ou « Pharmacien Adjoint » (34), qui a pour responsabilité « de s'assurer que chaque lot individuel a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur au sein de l'État membre dans lequel la certification a lieu, et dans le respect des exigences de l'AMM et des bonnes pratiques de fabrication » (36).

Dans la majorité des entreprises, cette revue pour libération est réalisée à chaque étape de production du médicament, et chaque personne qualifiée valide alors la partie du DDL liée à son processus. C'est la personne qualifiée responsable de la libération suite au conditionnement secondaire (soit la dernière étape de la production du lot) qui validera le lot en vue de sa libération.

- Seconde libération

Dans le cas d'un vaccin, une seconde étape de libération a lieu afin de libérer le lot sur le marché. En effet, comme indiqué par l'article 114 de la directive 2001/83/CE, « un Etat membre peut, s'il l'estime nécessaire, exiger que le titulaire de l'AMM d'un vaccin soumette au contrôle d'un laboratoire d'Etat ou d'un laboratoire destiné à cet effet des échantillons de chaque lot du vaccin avant sa mise en circulation. Cet examen doit être réalisé dans les 60 jours à compter de la réception des échantillons » (37). En France, cette mesure est appliquée et c'est l'ANSM qui réalise cette seconde libération (38).

## **PARTIE III : TRAITEMENT D'ANOMALIES RENCONTREES LORS DE LA PRODUCTION D'UN VACCIN**

### **1. Définition d'une anomalie**

Une anomalie, aussi appelée : événement qualité, déviation, non-conformité ou incident qualité, est un événement inattendu non cohérent vis-à-vis des exigences réglementaires internes (par exemples : procédures, mode opératoire, DDL, dossier d'AMM) et externes (dont les BPF, les normes ISO et les recommandations ICH) (39).

Une déviation peut être engendrée « par un écart imprévu à une procédure, aux BPF, au dossier d'AMM, ou à un standard établi dans l'entreprise, cet écart survenant pendant une étape de production ou de contrôle. Les déviations sont évaluées selon le risque qu'elles présentent pour la santé du patient » (40).

Elles sont classées en 3 catégories selon la réglementation interne à l'entreprise, elle-même basée sur une cotation présentée par ICH Q9 (41) :

- Mineure : événement n'engendrant pas d'impact (potentiel ou avéré) sur des lots de produits ;
- Majeure : événement engendrant un impact potentiel ou avéré pour des lots de produits à la main de l'entreprise, ou un impact potentiel pour des lots de produits n'étant plus à la main de l'entreprise (c'est-à-dire libérés sur le marché) ;
- Critique : impact avéré pour des produits n'étant plus à la main de l'entreprise, ou si mélange de produits (mix-up) avec risque pour le patient.

Un événement qualité peut être détecté à toute étape de la vie du produit. Il peut donc être détecté en temps réel, lors des activités de production ou à posteriori, lors de la relecture du dossier de lot par les équipes opérationnelles, par l'assurance qualité, ou lors de la revue par le pharmacien en vue de la libération du lot. Mais comme vu précédemment, il peut également être détecté par les utilisateurs (médecins, pharmaciens, patients) après la libération du produit, faisant alors l'objet de réclamations clients.

Ci-dessous sont présentés plusieurs exemples d'événements engendrant l'ouverture d'une anomalie dans les services de mirage et de conditionnement (secondaire) :

- Défaillance de VDL (un élément n'appartenant pas au lot en cours est retrouvé) ;
- Oubli de traçabilité d'une activité sur le DDL ;
- Découverte pendant le mirage de particules dans un flacon ;
- Une ou plusieurs mentions mobiles non lisible(s) sur l'étiquette du flacon (non reconnaissable(s), ou pouvant être confondue(s) avec d'autres chiffres ou lettres) ;
- Une notice déchirée engendrant une perte d'information pour le patient.

## ***2. Définition d'une action corrective et d'une action préventive***

La déclaration d'une anomalie entraîne l'ouverture d'une investigation qui permettra de mieux comprendre pourquoi cet événement a eu lieu, et de définir si l'anomalie entraîne un risque sur le produit, ou sur d'autres produits également impactés. L'investigation permettra également d'identifier la/les causes de l'événement qualité et de pouvoir mettre en place des actions pour éviter qu'un tel événement ne se reproduise. Ces actions sont appelées Action Corrective et Action Préventive (CAPA).

Ces deux types d'actions, correctives et préventives, se distinguent selon l'ICH Q10 :

- Action corrective : action visant à éliminer la cause de non-conformité et à éviter qu'elle ne réapparaisse ;
- Action préventive : action visant à éliminer la cause d'une potentielle non-conformité et à éviter qu'elle n'apparaisse.

Ainsi, une action préventive est entreprise pour éviter l'occurrence tandis qu'une action corrective est entreprise pour éviter la récurrence (42).

Afin de rédiger des CAPA spécifiques à l'anomalie les ayant causées, et compréhensibles par tous (par une autre personne de l'équipe ou par un inspecteur par exemple), il est important de s'assurer qu'elles remplissent tous les critères de l'outil SMART.

Cet outil, utilisé dans de nombreuses situations en entreprise, est une aide mnémotechnique, chaque lettre ramenant à une caractéristique à laquelle doit répondre la CAPA.

- **S** : Spécifique : la CAPA doit être spécifique à l'anomalie pour laquelle elle doit éviter la récurrence.
- **M** : Mesurable : la réalisation de la CAPA doit être mesurable, avec des preuves de réalisation par exemple.
- **A** : Atteignable : la date de réalisation, appelée date d'implémentation, doit être réaliste. Si besoin, il faudra définir des étapes intermédiaires, et leur associer des dates de réalisation.
- **R** : Réaliste : la CAPA doit être confiée à des équipes compétentes capable de la réaliser, et en ayant les moyens (financiers, matériels et humains).
- **T** : Temporelle : la date d'implémentation de la CAPA doit concorder avec la sévérité de l'événement à l'origine, et de son risque de récurrence avant implémentation (40).

Ces CAPA peuvent alors correspondre à différents types d'action :

- Modification de la documentation en vigueur (procédure, mode opératoire, formulaire, annexe) avec ajout d'informations, de photos, de conduites à tenir, de logigrammes ;
- Réalisation de communications ou de sessions de formation afin de sensibiliser les personnes concernées par l'anomalie dans le but d'éviter la récurrence de l'erreur humaine ;
- Modification au sein même des box de production, par exemple en ajoutant des détrompeurs visuels (management visuel) ou physiques.

Afin de mettre en place la CAPA la plus pertinente possible, son ouverture et sa réalisation peuvent nécessiter la mise en place de groupes de travail ou de réunions d'échanges entre le service de production et le service de la qualité.

Le délai d'implémentation de la CAPA est défini selon une matrice interne à l'entreprise prenant en compte la criticité de l'anomalie, et la faisabilité des actions décrites dans la CAPA. Cette matrice est présentée dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Matrice de détermination du délai d'implémentation des CAPA (39).

		Criticité de l'anomalie à l'origine de la CAPA		
		Mineure	Majeure	Critique
Faisabilité	Facile	<4 mois	<3 mois	<2 mois
	Moyen	<9 mois	8 mois	<6 mois
	Difficile	≥12 mois	<12 mois	<8 mois

### 3. Définition d'une Revue d'efficacité

Afin de vérifier si ces CAPA sont efficaces, c'est-à-dire si elles ont bien démontré l'effet escompté, des revues d'efficacité (RE) de ces CAPA sont mises en place.

Une RE a pour objectif de vérifier si la CAPA implémentée est bien efficace pour éviter une nouvelle occurrence de l'événement. Elle peut correspondre à une vérification physique sur ligne, ou à des interviews de personnels sur des questions définies, à réaliser selon un délai défini après implémentation de la CAPA.

Ainsi, si les opérateurs connaissent et appliquent bien la nouvelle pratique, la CAPA est considérée comme efficace, et l'événement pourra être clôturé. Cependant, si les opérateurs n'ont pas connaissance de cette nouvelle pratique ou ne l'appliquent pas, alors la CAPA est jugée inefficace, et une nouvelle CAPA, différente de la première, doit être ouverte, et sera ensuite évaluée par une nouvelle RE.

#### **4. Exemple d'une anomalie causée par un oubli de traçabilité**

Lors de la relecture d'un dossier de lot, l'opérateur réalisant la revue de production du conditionnement secondaire se rend compte qu'il manque une signature pour une activité. L'activité en question est la signature de la mise en rejet des flacons tombés au sol, alors considérés comme non conformes. Cette signature doit être apposée avec un paraphe unique à chaque membre du personnel, dès que l'activité est réalisée. S'il n'est pas possible de prouver que l'activité a bien été effectuée, une anomalie sera ouverte afin d'évaluer l'impact sur le produit, car toute activité non signée (non tracée) est considérée comme non réalisée. Cet oubli de traçabilité constitue une non-conformité aux règles d'intégrité des données définies dans les BPF.

Dans ce cas, il y a un risque que ces flacons non conformes n'aient pas été mis en rejet, et aient été mélangés aux flacons conformes, car il n'y a pas de traçabilité de leur mise en rejet. L'investigation comprendra une interview des personnes ayant travaillé sur l'activité, afin de comprendre les causes de cet oubli, ou de cette non-réalisation, et d'évaluer l'impact de cette erreur sur le lot.

Dans le cas où l'investigation conclut sur un oubli de traçabilité, les CAPA associées impliqueront par exemple la mise à jour du document qui aurait dû être signé afin d'améliorer sa mise en page et de rendre plus visible tout potentiel oubli de signature. Un affichage visuel pourra également être mis en place à un endroit adéquat avec le message suivant « As-tu bien pensé à tracer les flacons tombés au sol ? »

La RE en lien consistera par exemple à vérifier, en cours de production, que le document est bien rempli en temps réel par les équipes.

#### **5. Processus général de traitement des anomalies**

Tous les incidents qualité sont enregistrés et traités dans un outil de gestion. Il existe plusieurs logiciels tels que : Phenix®, Trackwise®, NovoGlow®, etc. Ces logiciels permettent de répertorier et de suivre les événements qualité afin d'en faciliter la gestion et de respecter les délais imposés pour leur traitement.

Ils permettent également l'archivage des événements qualité, ce qui facilite leur présentation pendant les inspections réglementaires.



En effet, le traitement des déviations suit un processus très précis, encadré par une réglementation qui impose des délais de traitement à respecter, comme présenté dans le logigramme suivant (voir figure 7).

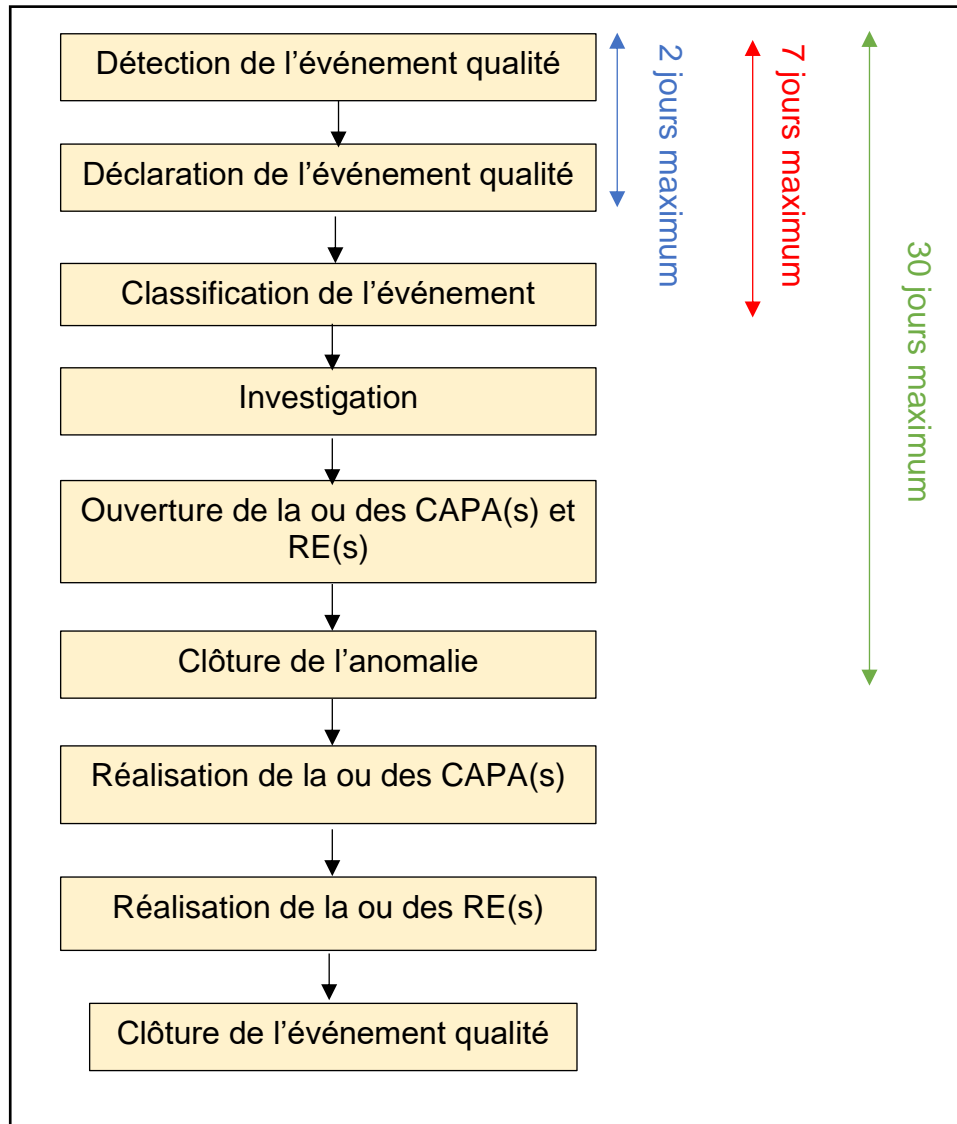


Figure 7 : Logigramme représentant les étapes de traitement des événements qualité (39).

Dans l'entreprise étudiée, deux équipes sont en charge de traiter les événements qualité :

- Les enquêteurs (aussi appelés « équipe support process ») qui déclarent les événements qualité, proposent une classification (en mineure, majeure ou critique) pour chacun d'entre eux, et mènent les investigations. Ils ouvrent également les CAPA et réalisent les actions demandées, il en va de même pour les revues d'efficacité ;
- L'équipe Qualité Opérationnelle, aussi appelée l'équipe de l'Assurance Qualité, qui est composée « des QOp ». Cet acronyme fait référence aux membres de l'équipe de la Qualité Opérationnelle. Les QOp peuvent également être appelés « les AQ », ce terme renvoie aux membres de l'équipe de l'Assurance Qualité. Cette équipe est responsable de la relecture du travail des enquêteurs et de leur faire des retours sur ce dernier afin de vérifier que l'investigation a été correctement réalisée. La QOp valide les propositions de l'enquêteur et s'assure que la bonne cause racine a été identifiée.

Ces deux équipes travaillent en étroite collaboration afin de traiter les événements qualité.

Cet exemple a eu lieu dans une entreprise, au sein de laquelle les ateliers de mirage et de conditionnement secondaire étaient sous la responsabilité d'une unique entité constituée d'une équipe de 4 enquêteurs et d'une équipe de 3 QOp, ainsi que de leurs deux managers respectifs.

Tout d'abord, lorsqu'un événement qualité est détecté, il faut réaliser sa déclaration dans le logiciel le jour du constat ou le jour travaillé suivant.

Cette étape de déclaration consiste en la rédaction d'un paragraphe s'appuyant sur un outil qualité permettant de décrire de façon précise une problématique : le QQQCCP. Cette méthode de questionnement est nommée ainsi car chacune des lettres correspond à la première lettre de chacune des questions suivantes : Quoi ? Qui ? Où ? Quand ? Comment ?

Ces questions en amènent alors d'autres comme décrit dans la figure 8 ci-dessous (9) :

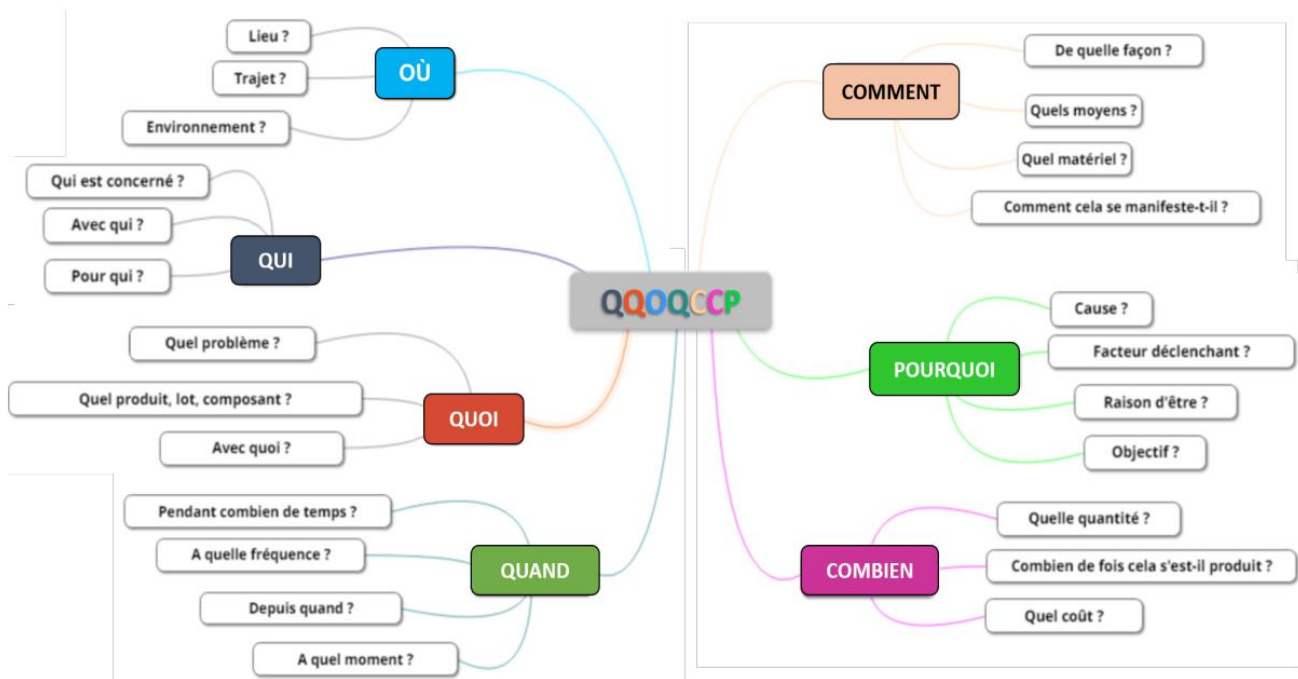


Figure 8 : Représentation du QQOQCCP (9).

Cela permettra de clarifier la situation dans laquelle est survenu l'incident en récoltant un maximum de données sur le terrain.

Grâce à ces informations, il sera possible à l'enquêteur de proposer une *classification* de l'événement : c'est-à-dire qu'il faut décider si l'événement est considéré comme mineur, majeur ou critique. Cette étape d'analyse comprendra l'étape de *délimitation*, qui permet d'identifier si d'autres lots sont impactés par cette anomalie. La classification doit avoir lieu dans les 7 jours suivant le constat de l'événement, et permettra de définir l'impact sur le(s) lot(s), ce qui conditionnera leur avenir (libération, contrôle à 100% des produits, contrôle d'un échantillon des produits, déconditionnement, destruction, rappel de produits, etc.).

Puis, c'est *l'investigation* qui commence. C'est l'étape la plus longue et la plus complexe du processus de traitement des événements qualité.

Lors de cette dernière, l'enquêteur doit investiguer afin de trouver la cause racine de l'anomalie.

Pour cela, il peut utiliser certains des outils qualité suivants :

- Tour sur le terrain ;
- Brainstorming ;
- Analyse de la chronologie des événements ;
- Cartographie du process/Diagramme de flux ;
- Analyse de tendance/Carte de contrôle ;
- Interview ;
- X pourquoi, souvent appelée Méthode des 5 pourquoi ;
- Méthodes des 5M (matière, matériel, méthodes, main d'œuvre, milieu) utilisant le diagramme d'Ishikawa ;
- A3 qui est un outil de résolution des problèmes.

L'investigation est une des étapes permettant de décider de l'avenir du lot. Si, à la fin de cette dernière, l'enquêteur conclut, en collaboration avec la QOp, que le lot peut engendrer un risque pour la sécurité du patient, il ne sera pas libéré en l'état. Si l'investigation met également en défaut des lots déjà libérés sur le marché, ces derniers pourront faire l'objet d'un rappel de lot.

Lorsque la cause racine est identifiée, les CAPA et les RE sont ouvertes, afin de prévenir la réapparition de l'événement.

Au sein de l'entreprise prise en exemple, une anomalie doit être clôturée en 30 jours calendaires. Il est cependant possible de demander un délai supplémentaire, c'est-à-dire un report, si les 30 jours calendaires ne suffisent pas. Cela pourra notamment être le cas pour des enquêtes complexes, nécessitant la coopération de plusieurs services, ou nécessitant des analyses complémentaires (par exemple pour l'analyse physico-chimique de défauts retrouvés dans un flacon, ou pour permettre la réalisation d'une investigation chez un fournisseur d'article de conditionnement). Ces demandes de report sont étudiées auprès d'une commission dédiée. Cette dernière analyse toutes les demandes de report du site (pour des anomalies, CAPA et RE) et est composée du pharmacien responsable, de responsables des services AQ, et des managers des services réalisant une demande de report, ainsi que des enquêteurs et des QOp venant présenter leur dossier de report.

Ensuite, la CAPA devra être réalisée dans un délai défini selon les actions à mettre en place. Puis, la RE sera réalisée dans un délai imparti.

Si la RE est jugée efficace, alors l'événement qualité pourra être clôturé. Au contraire, si elle est jugée inefficace, une nouvelle CAPA devra être réalisée, suivie d'une nouvelle RE.

Tout ce processus de traitement des événements qualité est mené par l'équipe des QOp qui participe à l'investigation, propose de nouvelles pistes et idées, vérifie et valide les propositions de l'enquêteur en charge de l'événement. Ceci engendre souvent des points d'échanges et de collaboration entre les deux interlocuteurs, mais également avec le reste de leur équipes respectives, et d'autres services peuvent parfois être sollicités.

Il est primordial que les informations transmises dans le logiciel soient les plus claires et exhaustives possibles, même si l'enquêteur et la QOp ont démontré que l'anomalie n'avait pas impacté le lot. En effet, le dossier de lot sera ensuite revu entièrement par le pharmacien libérateur qui analysera toutes les anomalies ayant eu lieu sur le lot. Ainsi, s'il lui manque des informations, il ne sera pas confiant sur la sécurité, la qualité et l'efficacité du lot, qui pourrait alors ne pas être libéré.

Afin de mieux appréhender le processus de traitement d'un événement qualité, prenons un exemple concret :

Le 12/09/2022, un lot A (vaccin sous **forme liquide** avec un **snap-off bleu** est en cours de production dans le box de mirage semi-automatique appelé ligne 4. En déplaçant le chariot à roulette utilisé pour déplacer les échantillons issus du lot jusqu'aux chambres froides (où ils seront conservés), un des opérateurs présents sur la ligne, appelé Louis (prénom fictif) trouve un flacon au sol. Il s'agit d'un flacon de vaccin sous **forme lyophilisée** avec un **snap-off vert**. Il prévient ses collègues (Marie et Jade, prénoms fictifs) qui stoppent la production et il appelle son manager. Cet événement correspond à une défaillance de VDL, engendrant un risque de mélange (mix-up) car des éléments d'un autre lot sont retrouvés pendant la production. Cette problématique engendre la déclaration d'une anomalie. Les enquêteurs et les QOp prennent alors ce sujet en charge.

Tout d'abord, l'enquêteur déclare l'événement dans le logiciel Phenix® de la manière décrite dans la figure 9 :

Titre de l'événement :	Un flacon de produit lyophilisé (lot X) retrouvé pendant la production d'un flacon de produit liquide (lot Y)		
Déclaration :	<p><u>Contexte :</u></p> <p>Lors de la production d'un lot, selon la procédure 123895, il faut s'être assuré que tous les éléments du lot précédent ont bien été retirés de la ligne. Pour cela, des opérations de Vide de ligne sont réalisées à la fin de chaque lot, par des personnes formées.</p> <p>Une première personne va vérifier qu'aucun composant du lot n'est présent dans le box équipements, armoires, bureaux, sol, affichages, ...) selon une checklist établie. Puis, une seconde personne viendra contrôler ces mêmes éléments afin d'obtenir une double vérification pour cette étape critique.</p> <p><b>Quoi ?</b> Un flacon de produit lyophilisé</p> <p><b>Qui ?</b> Découvert par Louis. VDL précédent réalisé par Jules en rôle 1 et par Paul en rôle 2.</p> <p><b>Où ?</b> Ligne 4 du bâtiment Mirage, sous le chariot de transport des échantillons</p> <p><b>Quand ?</b> découverte du flacon le 12/09/2022. VDL du lot précédent réalisé le 10/09/2022, vérification signée à 10 :26, contrôle signé à 10 :42.</p> <p><b>Combien ?</b> Un flacon provenant du lot précédent (correspondant bien à un lot de produit lyophilisé avec snap-off vert)</p> <p><b>Comment ?</b> Découverte lors du déplacement du chariot dédié aux transport des échantillons</p> <p><b>Pourquoi ?</b> Non-respect de la procédure 123985. Risque mélange (mix-up) car les flacons ne sont pas étiquetés à l'étape de mirage.</p>		
Classification :	<p>Le flacon étant tombé au sol, sous un chariot, _il n'est pas réintégré dans le lot commercial par l'équipement.</p> <p>Ce flacon n'a pas été détecté au moment attendu (Pendant le VDL) Mais il a été détecté avant le VDL suivant.</p> <p>Décision de classier cette anomalie en MINEURE.</p>		
Date de détection :	12/09/2022	Lots impactés :	X ; Y
Responsable de l'événement :	Enquêteur 1		
Approbateur de l'événement	QOp 1		

Figure 9 : Exemple de l'étape de déclaration et de classification réalisée (version simplifiée).

Cette proposition de *déclaration*, se base sur la méthode du QOQCCP et permet de clarifier l'événement. Ces propositions de déclaration et de classification doivent alors être validées par la QOp en charge de l'événement. Une fois qu'elle a validé cette étape dans le logiciel Phenix®, l'étape *d'investigation* est ouverte.

Afin d'investiguer sur cette problématique, l'enquêteur décide de questionner les 3 opérateurs qui étaient présents pendant le VDL du lot précédent : Alice, Paul et Jules (prénoms fictifs), qui auraient dû détecter ce flacon au sol, et le retirer.

Tout d'abord il réalise l'interview des opérateurs Paul et Jules pour comprendre ce qui s'est passé lors du VDL du lot. En effet, une double vérification de l'absence d'élément du lot précédent devait être réalisée pendant cette étape : Jules devait vérifier le box en suivant la procédure, puis Paul devait réaliser cette même vérification. Ainsi, ils auraient dû être amenés à trouver ce flacon pendant leur VDL. Jules explique qu'il a bien déplacé le chariot pendant le VDL mais n'a pas découvert le flacon.

Paul explique qu'il n'a pas déplacé le chariot car il venait de le ramener en zone de production après avoir déposé les échantillons en chambre froide, et qu'il n'y avait aucun flacon au sol lorsqu'il l'a ramené. Il précise ne pas avoir déplacé le chariot car il roule mal et est plutôt lourd.

Cette dernière information est confirmée lors de l'interview d'un pool d'opérateurs ayant pour habitude de travailler sur cette ligne.

Ensuite, l'enquêteur décide de retracer le flux du chariot et des flacons présents dans le box de production. Il confirme, à l'aide de recherche sur différents supports de traçabilité, que Paul a bien sorti le chariot vers 10h00 afin de déposer les échantillons du lot en chambre froide.

En questionnant les opérateurs, il découvre que, pendant ce temps, Alice et Jules ont terminé la production, et ont commencé à retirer tous les éléments de la ligne.

Mais, en voulant vérifier le nombre de rejets (unités non conformes) en fin de lot, Alice a fait tomber des flacons, elle les a donc ramassés et recomptés. En les recomptant, elle a bien retrouvé la quantité de rejets attendue. Elle a signé à 10h11 que le nombre de rejets était conforme. Alice explique qu'elle aurait pu se tromper dans son comptage car il faut compter tous les flacons à la main, et qu'il n'y a pas d'outils pour les aider.

L'enquêteur décide ensuite d'observer les pratiques de VDL de Jules et Paul pour vérifier la conformité de leurs pratiques avec la procédure. Il en profite pour rappeler à Paul qu'il est obligatoire de respecter l'intégralité des opérations décrites dans la checklist à disposition lors des opérations de VDL.

A l'aide de ces différents éléments, l'enquêteur devra rédiger un argumentaire afin de définir la cause racine de l'événement. Pour cela, il peut réaliser un 5 pourquoi, ou un diagramme d'Ishikawa par exemple.

Plusieurs causes sont retenues à la suite de l'investigation s'appuyant sur l'outil qualité des 5M (ou diagramme d'Ishikawa) :

- ⇒ Deux causes Main d'œuvre – prise de décision sont identifiées. La première pour Paul qui n'a pas vérifié sous le chariot, la deuxième faisant référence au défaut d'attention de Jules qui n'a pas vu le flacon lorsqu'il a déplacé le chariot.
- ⇒ Une cause Matériel - équipement défaillant est mise en évidence pour le chariot difficile à déplacer.
- ⇒ Une cause Méthode-Organisation est déterminée pour la potentielle erreur lors du comptage des rejets, causée par une absence de méthode permettant de compter efficacement les flacons sans risque de se tromper.

Lors de son enquête, l'enquêteur doit choisir une cause racine ayant mené à l'événement et doit également justifier ce choix.

Dans cet exemple, la cause racine retenue serait une cause Main d'œuvre pour la prise de décision de Paul, qui n'a pas déplacé le chariot.

Un facteur aggravant correspondrait à une défaillance du matériel pour le chariot qui est lourd, et qui roule mal selon les équipes opérationnelles.

A la suite de cette investigation, des *CAPA* sont ouvertes afin de remédier à ces problématiques :

- Sensibilisation de Jules et de Paul sur l'importance du VDL ;
- Communication à tous les opérateurs du service sur cette défaillance de VDL avec photo de l'endroit où le flacon a été retrouvé ;
- Mise en place d'une reformation périodique aux activités de VDL pour tous les opérateurs du service ;
- Création d'une méthode de formation simulant des défaillances de VDL. Pendant les arrêts de production, des éléments identifiés, provenant d'une bibliothèque dédiée, sont placés sur la ligne dans les zones où il y a déjà eu des défaillances de VDL. Afin d'être formé aux VDL, les opérateurs doivent trouver 100% des éléments « cachés » ;
- Remplacement du chariot par un chariot neuf ;



- Mise en place d'un gabarit (voir figure 10) permettant de compter les flacons et d'un double comptage (comptage par un opérateur et contrôle par un autre opérateur) :



Figure 10 : Photographie du gabarit mis en place pour aide au double comptage des flacons.

- Ajout dans la documentation de l'utilisation du gabarit et d'un double comptage avec modification de la page du DDL où les opérateurs signent le nombre de rejets qu'ils ont compté, en ajoutant une ligne pour le second comptage.

Des RE de ces CAPA seront également mises en place avec :

- Une vérification sur ligne du respect de la méthode de VDL par Jules et Paul (avec déplacement du chariot) ;
- Une vérification sur ligne du respect de la méthode de VDL par un pool d'opérateurs du service non concernés par cette défaillance de VDL ;
- Une vérification sur ligne afin de s'assurer que le gabarit est bien utilisé, et que le double comptage des rejets est réalisé.

Il n'est pas nécessaire de s'assurer que le chariot ait bien été remplacé, ou que la documentation ait bien été modifiée car la CAPA ne pourra pas être clôturée sans que ces actions n'aient été réalisées. Il est de la responsabilité de la QOp de vérifier leurs mises en place avant de clôturer la CAPA.

Un des objectifs primordiaux de l'investigation, est de pousser les recherches plus loin que la première cause évidente. En effet, l'enquêteur aurait, ici, directement pu conclure à une cause main d'œuvre pour le non-respect de la procédure par Paul. Mais c'est en investiguant sur le sujet qu'il a pu découvrir que le chariot était défectueux et qu'il n'y avait pas de méthode fiable pour compter les flacons mis en rejets. Ces découvertes permettront, grâce à la mise en place de CAPA adaptées, de prévenir l'occurrence d'autres anomalies de ce type.

## **PARTIE IV : PILOTAGE DES ANOMALIES, DES ACTIONS CORRECTIVES ET PREVENTIVES ET DES REVUES D'EFFICACITE ET EXEMPLES D'AMELIORATION DE SUPPORTS DE PILOTAGE**

### ***1. Généralités concernant le pilotage des anomalies***

Le pilotage permet de s'assurer, par un suivi précis des activités, que les objectifs fixés sont atteints. Il favorise une bonne gestion et un suivi précis des événements qualité, et permet de répartir les tâches de manière homogène et adaptée à la charge de travail de chacun. Le respect des délais impartis étant primordial pour l'entreprise, celle-ci donne pour objectifs aux équipes des enquêteurs et des QOp de clôturer les événements dans les temps. En effet, chaque anomalie sur un produit l'empêche de passer au stade de production suivant. Par exemple, un lot faisant l'objet d'une anomalie survenue lors de l'étape de mirage ne pourra pas être conditionné avant que l'anomalie ne soit clôturée. L'entreprise se doit donc de les clôturer au plus vite afin de respecter les délais de livraison sur lesquels elle s'est engagée auprès de ses clients, ce qui limitera les ruptures de stocks pour les médicaments à flux tendu.

Le nombre d'anomalies ainsi que le nombre d'anomalies en retard (anomalie, CAPA ou RE) correspondent à des indicateurs importants pour le site. Ces indicateurs sont aussi appelés « indicateurs clé de performance » (KPI). Il faut donc mettre en œuvre un suivi très précis et efficace des événements.

Pour cela, le pilotage se décompose en 2 grandes activités :

- La mise en place de réunions périodiques, appelée « Pilotage des événements qualité » (PEQ), permettant le respect des délais de traitement et du flux du processus. Ces réunions permettent également de planifier la charge de travail de chaque intervenant.
- La mise en place de supports adaptés au suivi des événements qualité.

Au sein de la majorité des entreprises, les supports de pilotage sont appelés « boards » (tableau, en anglais) car ils sont souvent construits sur un tableau blanc où sont collés des aimants. Sur ces derniers, les informations suivies sont inscrites, grâce à des feutres effaçables. Ces boards servent alors de support aux différentes réunions ayant pour but le suivi des données explicitées sur ces derniers. Les boards

sont des outils de management visuel, permettant au lecteur de comprendre, en un coup d'œil, les données présentées.

Dans l'entreprise étudiée, les boards sont présentés sur un logiciel dédié appelé iObeya®. Ce dernier est un logiciel de gestion de projets provenant de la numérisation des obeyas (« grandes salles » en japonais) qui appliquent la pratique du Lean de management visuel. Ces obeyas ont été créées par l'entreprise Toyota dans le but de diriger des réunions courtes, intensives et ritualisées. Il permet de rendre ces instances périodiques productives, rapides, claires, et visuelles (43). Ainsi, le logiciel permet de rentrer dans plusieurs salles dématérialisées, chacune comportant tous les supports utilisés par une équipe, et présentant ces supports sous forme de boards.

Ces tableaux dématérialisés peuvent aussi être utilisés par les entreprises, sans utilisation du logiciel iObeya®, notamment grâce à des fichiers partagés sur Excel® ou Teams®.

Chaque board dématérialisé sera alors accessible à partir de n'importe quel écran, qu'il s'agisse d'un ordinateur fixe comme portable, ou d'un smartphone. Ceci permet à chaque intervenant de compléter, et/ou de consulter les données nécessaires à la réalisation des réunions, sans devoir se déplacer devant un board physique, placé dans une salle de réunion dédiée. C'est un outil avantageux pour les entreprises, notamment avec le développement du télétravail.

La réunion peut ensuite se dérouler dans une salle dédiée avec projection du board dématérialisé sur un grand écran, ou en distanciel, chacun se connectant alors sur l'application iObeya® pour visualiser ce dernier.

Au cours de la journée de travail, chacun peut retrouver les informations ou décisions prises pendant la réunion, sans se déplacer pour se référer au tableau, mais en se connectant simplement sur l'application dédiée. Il est également possible de mettre à jour les informations afin de préparer la réunion suivante ou d'organiser sa journée de travail selon les priorités établies.

De plus, si l'entreprise le souhaite, elle peut placer des écrans dans les couloirs ou salles dédiées aux réunions, permettant l'affichage en temps réel de ces boards dématérialisés, afin que chaque personne concernée puisse s'y référer au cours de la journée.

## ***2. Déroulement et organisation des réunions de pilotage***

Comme expliqué précédemment, des réunions périodiques sont organisées afin de piloter le traitement des événements qualité. Prenons l'exemple de l'entreprise dans laquelle cette thèse a été rédigée. Dans le modèle de pilotage présenté, deux types de réunions ont lieu.

- Les réunions avec une occurrence hebdomadaire : une pour le pilotage des anomalies et une pour le pilotage des CAPA/RE, durant en moyenne une heure chacune.
- Les réunions quotidiennes dédiées au traitement des anomalies, durant en moyenne 20 minutes.

Tous les membres de l'équipe des enquêteurs et des QOp, dont leur manager, participeront à ces réunions.

Lors des réunions quotidiennes, s'ajouteront à ces participants, les responsables des équipes opérationnelles, qui détailleront les nouveaux potentiels événements qualités survenus pendant l'absence des enquêteurs et des QOp (fin du poste d'après-midi, poste de nuit, début du poste du matin ou weekend).

### ***2.1. Réunion hebdomadaire pour le pilotage des anomalies***

Cette réunion appelée « PEQ Hebdo » pour « Pilotage des Événements Qualité Hebdomadaire », a lieu une fois par semaine, le vendredi, et permet de prévoir la charge de travail de chacun des membres de l'équipe pour les semaines suivantes.

Durant cette réunion, chaque enquêteur s'engage sur les avancées qu'il va effectuer. Par exemple, un enquêteur va s'engager à envoyer deux anomalies en clôture (c'est-à-dire que les investigations sont terminées), à son binôme QOp, mais également à avancer sur trois autres investigations en parallèle. Ceci permet, aussi, de s'assurer de l'avancée de chaque événement qualité afin qu'il puisse être clôturé dans les temps (30 jours calendaires après le constat). Cette notion d'engagement est très importante dans les réunions de pilotage car elle permet de prévoir la charge de travail de chacun, tout en s'assurant que les délais de traitement des déviations seront respectés.

De plus, l'engagement de chacun permet d'estimer le nombre d'anomalies qui seront clôturées dans la semaine suivante. Ce nombre de clôtures correspond à un indicateur très important pour l'équipe. De ce fait, il est important de clôturer au minimum le nombre d'événements qualité prévu.

Cette réunion permet également de prioriser certains événements par rapport à d'autres. Par exemple, si l'enquêteur a terminé l'investigation pour un événement atteignant bientôt 30 jours d'âge, alors ce dernier sera relu et validé en priorité par la QOp.

Ainsi, le PEQ Hebdo a pour objectif de planifier, de manière hebdomadaire, les tâches de chaque membre de l'équipe, afin d'évaluer la charge de travail associée, tout en identifiant les événements prioritaires, et en définissant un nombre, réaliste tout en étant ambitieux, d'événements qualité à clôturer.

### 2.2. Réunion de pilotage des CAPA et des RE

Cette réunion a lieu une fois par semaine, le lundi, et permet de suivre l'état d'avancement de chaque CAPA et RE en cours. Elle permet aussi de remonter d'éventuels points de blocage en équipe afin de trouver une solution de manière collégiale et rapide, tout en gérant la charge de travail incombant à chacun de manière réaliste.

Lors de cette réunion, tout comme durant le PEQ Hebdo, chacun s'engage à envoyer, relire ou clôturer un certain nombre de CAPA et de RE pendant la semaine. Le nombre de clôtures de CAPA et RE prévues correspond à un indicateur très suivi, de la même manière que celui des anomalies. Là aussi, certaines CAPA ou RE seront priorisées, afin de respecter leur délai de traitement.

Sachant que l'équipe gérant les anomalies est la même que celle gérant les CAPA et les RE, chacun doit s'engager sur une charge de travail réaliste en prenant en compte tous ces types d'événements, afin que la notion d'engagement reste pertinente.

### 2.3. Réunion quotidienne de pilotage des anomalies

Cette réunion a lieu tous les matins. Elle permet de définir s'il y a de nouveaux événements à déclarer (dans le logiciel dédié) et d'identifier le binôme responsable de la déclaration de l'événement qualité.

Cette réunion permet également de suivre quotidiennement les différentes anomalies en cours, en vérifiant que leurs délais de traitements (classification et clôture) sont respectés. De plus, des points de blocage peuvent être partagés pendant cette réunion afin d'y trouver une solution rapidement.

Également, cette occurrence permet d'identifier les événements les plus urgents afin de les prioriser. Enfin, elle permet de faire le point sur les événements qui ont été clôturés la veille, et de mettre à jour le nombre de déviations clôturées dans la semaine.

Ces réunions quotidiennes sont primordiales car de nouveaux événements peuvent survenir chaque jour et, afin de respecter les délais de traitement impartis, il n'est pas possible d'attendre la réunion hebdomadaire suivante pour les prendre en charge.

Il est également important de comprendre que chaque membre de l'équipe des enquêteurs et des QOp doit prévoir de garder une marge de manœuvre concernant sa charge de travail définie au PEQ Hebdo, car il pourrait devoir prendre en charge une partie des nouveaux événements survenant pendant la semaine.

### ***3. Fonctionnement d'un support de pilotage***

Afin de comprendre comment fonctionne un board, prenons l'exemple du board de pilotage des anomalies, appelé le Board anomalies.

Comme expliqué précédemment, le support de pilotage se présente sous forme de tableau, présenté dans notre exemple sur le logiciel iObeya®, et totalement transposable à l'utilisation de magnets sur un tableau aimanté, ou d'un autre logiciel partagé comme Teams®.

Ci-dessous, est présenté le Board anomalies (Voir tableau 2). Il s'agit d'un tableau avec des intitulés de colonne adaptés au processus anomalie (constat, classification, investigation, clôture), et avec des couleurs spécifiques au pilotage choisi. Des magnets dédiés aux événements sont présents sur ce board. Des icônes sont également ajoutées, afin de faciliter la compréhension visuelle rapide du support par les membres de l'équipe.

Tableau 2 : Présentation du board anomalies initial en cas de faible encours en anomalies.

### BOARD DE PILOTAGE DES ANOMALIES

		Classification anomalies						PILOTAGE INVESTIGATION									
		ACTEUR	CONSTAT	1 JOUR	2 JOURS	3 JOURS	4 JOURS	RETARD	PARKING	EN COURS DE TRAITEMENT	S					S+1	
											LUNDI	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENDREDI		PREVISION CLOTURE
Enquêteurs	Recueil des faits	Enq 1	E1						E4								
		Enq 2								E6							
		Enq 3					E3									E7	
		Enq 4			E2												
		Enq 5															
QOp	A classifier	QOp 1															
		QOp 2					E5										
		QOp 3															
		QOp 4															

**LEGENDE :**

X jour : âge de l'événement :  
ici J+X après le jour du constat

Enq : enquêteur

QOp : membre de l'équipe  
Qualité Opérationnelle

S : semaine en cours

S+1 : semaine suivante

**E1** Événement 1 constaté le jour même et pris en charge par l'enquêteur 1

**E2** Événement 2 en date J+1 après constat, pris en charge par l'enquêteur 4

**E3** Événement 3 en date de J+3 pris en charge par l'enquêteur 3

**E4** Événement 4 déclaré et classifié, avec une investigation non commencée par l'enquêteur 1

**E5** Événement 5 en date de J+4, en cours de classification par la QOp 2

**E6** Événement 6 en cours d'investigation, non engagé dans les clôtures de la semaine par l'enquêteur 2

**E7** Événement 7 en cours d'investigation, engagé à une clôture dans la semaine en cours par l'enquêteur 3

Personnel en télétravail

Personnel en congés

Personnel en arrêt de travail



Tout d'abord, la première caractéristique de ce board de pilotage des anomalies est sa division en plusieurs parties. A gauche, une partie concernant l'étape de classification des anomalies, et à droite une partie concernant l'étape d'investigation.

Mais, en plus de ces deux parties, il se subdivise également en une partie dédiée aux enquêteurs en haut, et une partie dédiée aux QOp en bas.

Afin d'expliquer ce board, des magnets d'Evènements qualité ont été créés : E1 à E7.

Chaque magnet possède plusieurs informations. :

- Les initiales du binôme enquêteur/QOp en charge ;
- La date de clôture prévue ;
- Une description de l'évènement (numéro de l'anomalie + titre explicite).

Ces magnets sont de couleur jaune, couleur choisie aléatoirement par l'équipe, comme présenté sur la figure 11.

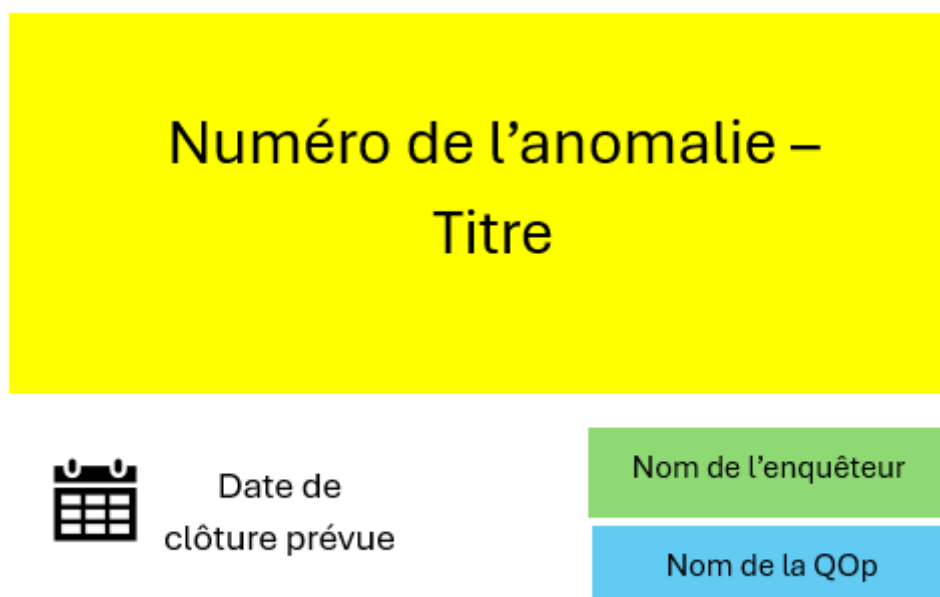


Figure 11 : Présentation d'un magnet « modèle ».

Les magnets E1, E2, E3 et E5 sont dans la partie classification, et sont placés dans les colonnes correspondantes à leur âge selon leur date de constat, comme présenté dans le tableau 3.

Tableau 3 : Détail de la partie « classification des anomalies » du board anomalies initial.

Classification anomalies								
		ACTEUR	CONSTAT	1 JOUR	2 JOURS	3 JOURS	4 JOURS	RETARD
Enquêteurs	Receuil des faits	Enq 1	E1					
		Enq 2						
		Enq 3					E3	
		Enq 4			E2			
		Enq 5						
QOp	A Classier	QOp 1						
		QOp 2					E5	
		QOp 3						
		QOp 4						

**LEGENDE :**

X jour : âge de l'événement :  
ici J+X après le jour du constat




Enq : enquêteur

QOp : membre de l'équipe  
Qualité Opérationnelle

S : semaine en cours

S+1 : semaine suivante

- E1** Événement 1 constaté le jour même et pris en charge par l'enquêteur 1
- E2** Événement 2 en date J+1 après constat, pris en charge par l'enquêteur 4
- E3** Événement 3 en date de J+3 pris en charge par l'enquêteur 3
- E4** Événement 4 déclaré et classifié, avec une investigation non commencée par l'enquêteur 1
- E5** Événement 5 en date de J+4, en cours de classification par la QOp 2

- E6** Événement 6 en cours d'investigation, non engagé dans les clôtures de la semaine par l'enquêteur 2
- E7** Événement 7 en cours d'investigation, engagé à une clôture dans la semaine en cours par l'enquêteur 3
-  Personnel en télétravail
-  Personnel en congés
-  Personnel en arrêt de travail

Comme présenté sur le tableau 3, l'événement qualité E1 a été constaté le jour même, E2 la veille, E3 3 jours auparavant, et E5 4 jours auparavant. L'événement qualité E1 est pris en charge par l'enquêteur 1, E2 par l'enquêteur 4, E3 par l'enquêteur 3, et E5 par la QOp 2.

Ceci permet de suivre leur âge, et de s'assurer que ces événements seront bien classifiés dans les délais impartis.

A partir de la colonne « 2 Jours » on constate qu'il y a un trait rouge. Ce dernier a pour rôle de marquer la date limite de déclaration d'un événement. En effet, une fois détecté, l'événement doit être déclaré dans les 48 heures.

Les événements qualité E1, E2 et E3 sont encore en cours de rédaction par les enquêteurs. Une fois que l'enquêteur est prêt à faire une proposition de classification, il envoie, par l'intermédiaire du logiciel, ici Phenix<sup>®</sup>, l'anomalie à la QOp désignée pour le traitement de cette dernière. Ainsi, il peut alors placer le magnet dans la partie gauche du tableau sur la ligne de la QOp correspondante (exemple de E5). Cette dernière pourra alors relire les informations, faire des commentaires et, si besoin, demander des corrections à l'enquêteur. Le magnet fait alors faire un va-et-vient entre la ligne de la QOp et la ligne de l'enquêteur en charge de l'événement. Cet échange doit prendre fin dans les 7 jours calendaires après le constat de l'événement, afin de respecter les délais impartis.

Sur le board, on peut constater que les colonnes d'âge de l'événement qualité s'arrêtent à J4 avant d'être en retard. Ceci est un choix de l'entreprise. En effet, le délai à partir du jour de détection étant de 7 jours calendaires et l'équipe ne travaillant que du lundi au vendredi alors elle ne possédera, en réalité, que 5 jours pour classifier l'événement : de J0 (jour de constat) à J4.

Une fois l'anomalie classifiée, le magnet est déplacé dans la colonne « parking » de l'enquêteur devant réaliser l'investigation. Cette colonne correspond aux événements assignés à l'enquêteur correspondant, mais sans que ces derniers n'aient encore été pris en charge, c'est-à-dire que l'enquêteur n'a pas débuté son investigation : exemple du magnet E4, comme présenté dans le tableau 4.

Lorsque l'investigation a commencé, ce magnet pourra être déplacé dans la colonne « en cours de traitement » (exemple de E6).

Tableau 4 : Détail de la partie « Pilotage investigation » du board anomalies initial.

		PILOTAGE INVESTIGATION								
4 JOURS	RETARD	PARKING	EN COURS DE TRAITEMENT	S					PREVISION CLOTURE	S+1
				LUNDI	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENREDI		
		E4								
			E6							
									E7	

**LEGENDE :**

X jour : âge de l'événement :  
ici J+X après le jour du constat

Enq : enquêteur

QOp : membre de l'équipe  
Qualité Opérationnelle

S : semaine en cours

S+1 : semaine suivante

- E1** Événement 1 constaté le jour même et pris en charge par l'enquêteur 1
- E2** Événement 2 en date J+1 après constat, pris en charge par l'enquêteur 4
- E3** Événement 3 en date de J+3 pris en charge par l'enquêteur 3
- E4** Événement 4 déclaré et classifié, avec une investigation non commencée par l'enquêteur1
- E5** Événement 5 en date de J+4, en cours de classification par la QOp 2

- E6** Événement 6 en cours d'investigation, non engagé dans les clôtures de la semaine par l'enquêteur 2
- E7** Événement 7 en cours d'investigation, engagé à une clôture dans la semaine en cours par l'enquêteur 3
- Personnel en télétravail
- Personnel en congés
- Personnel en arrêt de travail

Les colonnes à droite correspondent au jour de la semaine et sont dédiées à la visualisation du planning des membres de l'équipe des enquêteurs et des QOp. Y sont définis les jours de télétravail, les absences pour arrêt de travail, et les jours de congés prévus.

Lorsque l'enquêteur a terminé son investigation, il transmet l'anomalie à la QOp, et peut placer le magnet dans la colonne « Prévision clôture » sur sa propre ligne car, une fois que les commentaires de la QOp auront été pris en compte, cette anomalie pourra être clôturée dans la semaine en cours (exemple de E7). De la même façon, si un enquêteur est confiant sur son avancée concernant une investigation, il peut placer le magnet dans la colonne « semaine + 1 » notée « S+1 », et il s'engage alors à la clôturer (après prise en compte des retours de la QOp) la semaine suivante.

Des lignes supplémentaires au niveau de la liste des enquêteurs et des QOp doivent toujours être gardées car, par période, les équipes peuvent être renforcées pour répondre à une demande importante avec un encours augmenté en déviations. Ainsi, les lignes dédiées à ces renforts sont déjà créées à leur arrivée.

#### **4. Exemple d'amélioration de supports de pilotage des anomalies dans une entreprise de production de vaccins**

##### **4.1. Contexte nécessitant l'amélioration d'un support de pilotage**

Il peut arriver que les supports de pilotage ne répondent plus aux besoins de l'équipe suite à une perte d'efficacité. Cette perte d'efficacité est le plus souvent causée par une augmentation rapide et importante de l'encours d'événements (anomalies, CAPA et RE).

En effet, une augmentation de l'encours peut engendrer la désorganisation des boards qui deviennent surchargés (car non adaptés à un tel nombre d'événements en cours) et ne permettent plus de gérer de manière efficace la totalité des événements. Certains événements sont alors oubliés, d'autres retardés (c'est-à-dire qu'ils n'étaient pas traités dans les délais définis) car il devient difficile de savoir quels événements doivent être prioritaires.

Le tableau 5 ci-dessous est une visualisation du board anomalies dans un contexte d'augmentation de l'encours en événements qualité:

Tableau 5 : Présentation du board anomalies initial en cas d'encours élevé en anomalies.

### BOARD DE PILOTAGE DES ANOMALIES

		Classification anomalies						PILOTAGE INVESTIGATION														
		ACTEUR	CONSTAT	1 JOUR	2 JOURS	3 JOURS	4 JOURS	RETARD	PARKING		EN COURS DE TRAITEMENT		S					S+1				
													LUNDI	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENREDI		PREVISION CLOTURE			
Enquêteurs	Recueil des faits	Enq 1	E1		E7	E6	E15	E24	E27	E28	E29	E39	E40							E41	E42	E43
		Enq 2					E12		E30	E33												E45
		Enq 3		E4	E5	E9			E26	E31	E32	E35	E36							E46	E48	E53
		Enq 4	E2					E14	E25	E34	E38	E54	E55								E50	E47
		Enq 5	E3							E56	E34	E37	E56	E57						E49	E52	E51
QOp	A classifier	QOp 1				E13	E8	E18	E23													
		QOp 2					E16	E17	E22													
		QOp 3					E10		E19													
		QOp 4						E20														

#### LEGENDE

X jour : âge de l'événement : ici  
J+X après le jour du constat

Enq : enquêteur

QOp : membre de l'équipe  
Qualité Opérationnelle



Magnet représentant un événement



Personnel en télétravail



Personnel en congés



Personnel en arrêt de travail

S : semaine en cours

S+1 : semaine suivante

Nous constatons que les magnets se superposent, et qu'il est plus difficile de lire les informations présentes sur ces derniers.

Le board est alors surchargé et ne permet plus de suivre et de prioriser les événements qualité. Il devient difficile de comprendre quelles anomalies risquent de dépasser le délai de clôture prévu.

Dans cette situation, il est nécessaire de faire évoluer les boards pour les rendre de nouveau fonctionnels et les adapter aussi bien à un encours bas qu'à un encours haut, ceci dans un esprit d'amélioration continue.

Or, dans un contexte d'augmentation nette de l'encours en événements qualité, la charge de travail qui incombe sur les équipes est très importante. Il est alors difficile de prendre le temps de créer un support efficace car cela peut sembler fastidieux et non prioritaire, au vu du nombre d'événement en retard de clôture.

N'oublions pas non plus que cela correspond à un changement important, pour lequel certains membres de l'équipe peuvent être réfractaires.

Cependant, il ne faut pas oublier que la perte de temps pour créer le support entrainera un gain de temps important dans la prise en charge des événements et l'amélioration des indicateurs : le KPI correspondant au nombre d'anomalies en cours étant un indicateur clé dans la majorité des entreprises.

#### 4.2. Exemple de création d'un nouveau support de pilotage des anomalies

Une création du nouveau board est à appréhender comme un projet à part entière. Ainsi, un calendrier de ce dernier doit tout d'abord être défini. Sa création doit être réalisée en équipe afin de répondre de manière pertinente au besoin de cette dernière.

Pour cela, plusieurs prototypes de board doivent être proposés aux membres de l'équipe qui, après utilisation, pourront proposer des axes d'amélioration. Ceci permet d'inclure chaque membre de l'équipe qui utilise cet outil quotidiennement et, ainsi, de le rendre le plus performant et le plus pertinent possible en répondant à leurs besoins. Également, en les intégrant dans le projet, l'acceptation du changement est facilitée pour les potentielles personnes réfractaires qui pourraient alors s'approprier le nouveau support en temps réel.

#### 4.2.1 Calendrier du projet « Nouveau Board »

Afin de mener ce projet, plusieurs étapes vont se succéder :

- État des lieux du portefeuille des événements qualité en cours de traitement ;
- Prise en charge de ces événements ;
- Création du nouveau support ;
- Test du prototype suivi par la mise en place et la formation des équipes.

Pour ces différentes étapes, une durée estimée des activités a été établie au préalable, afin d'évaluer la durée totale du projet, comme présenté sur la figure 12 :

Le calendrier du projet estime à 9 semaines la durée nécessaire pour la création et mise en place du nouveau support de pilotage.

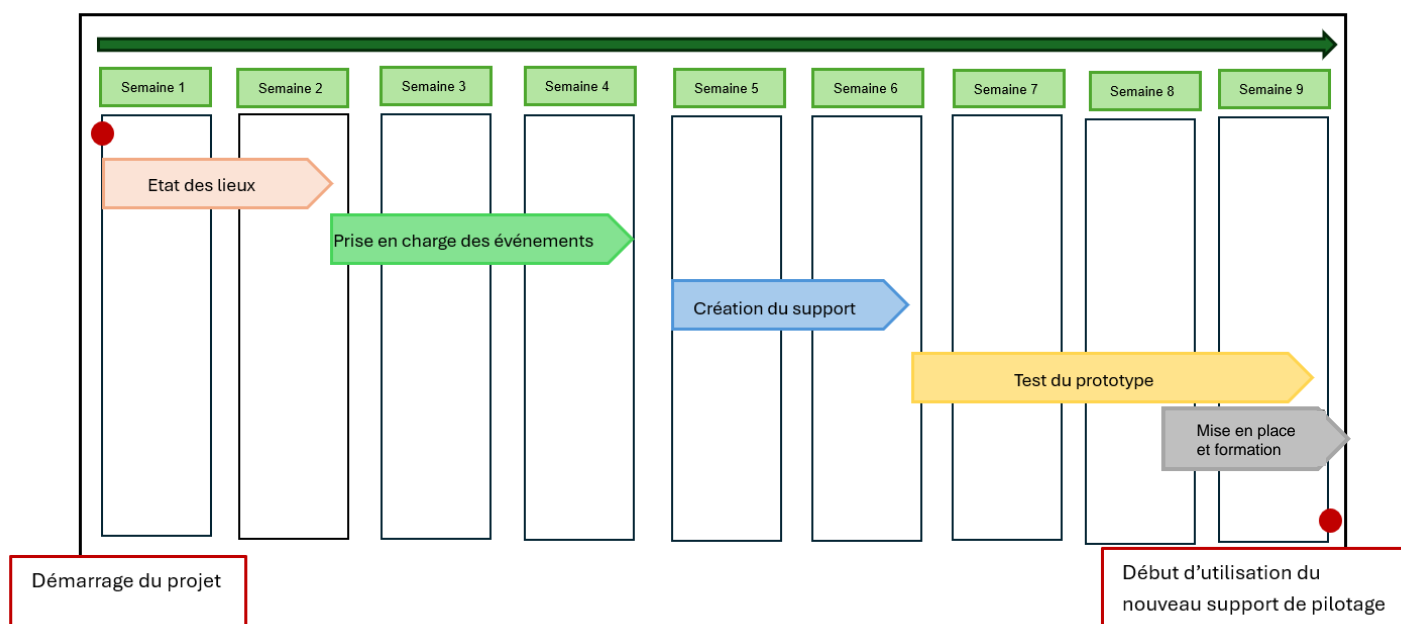


Figure 12 : Calendrier du projet de création et mise en place d'un support de pilotage.

#### 4.2.2. Tableau de décomposition des tâches pour le projet nouveau Board

Le tableau 6 présente la décomposition des tâches pour les différentes étapes, présentées précédemment, du projet de création et mise en place d'un nouveau support de pilotage.



Tableau 6 : Décomposition des tâches dans chaque étape du projet.

Etapes	Actions	Durée (en jours travaillés)
Etat des lieux	Lister les anomalies	1
	Lister les anomalies « en retard »	
	Lister les anomalies « bientôt à échéance » (à clôturer dans les deux semaines) et les anomalies « dans les délais » (à clôturer dans plus de 2 semaines)	
	Référencer leur état d'avancement : déclarée? classifiée? investigation en cours? investigation en relecture chez la QOp? Investigation en reprise de commentaires suite aux retours des QOp?	4
	Étudier les anomalies pour savoir s'il sera possible de les clôturer dans les temps (pour les événements qui ne sont pas en retard)	3
Prise en charge des anomalies non traitées	Définir la priorité entre « en retard », « dans les délais » et « bientôt à échéance » et lister les anomalies prioritaires	1
	Définir s'il y a des points bloquants et, si oui, les résoudre	5
	Si anomalie « en retard », lancer une demande report en ayant analysé le délai supplémentaire nécessaire pour les clôturer	3
	Si anomalie « bientôt à échéance » n'étant pas clôturable dans les délais, lancer une demande report en ayant analysé le délai supplémentaire nécessaire pour les clôturer	2
	Définir des acteurs pour chaque action	1
Création du support	Etudier les informations nécessaires au pilotage	2
	Identifier les limites du support actuel	2
	Référencer les informations nécessaires dans un classeur Excel	3
	Remplir ce tableau avec les données de l'état des lieux	
	Créer le support à partir de ce classeur Excel®, ici utilisation d'iObeya®	1
	Proposer le support aux utilisateurs	1
Test du prototype	Prendre leurs commentaires en compte et améliorer le support	1
	Former les utilisateurs à l'utilisation de ce support	1
	Temps de manipulation par les utilisateurs	9
	Référencer les retours de chacun	1
	Étudier comment améliorer le support avec ces retours	2
	Améliorer le support	1

Etapes	Actions	Durée (en jours travaillés)
Mise en place du support	Nouvelle proposition de support et mise en place et formation des utilisateurs par le responsable du projet, étant ici un membre de l'équipe des enquêteurs	1
Total		45 jours

Selon le calendrier du projet et le tableau de décomposition des tâches, la mise en place du nouveau support prendra 45 jours travaillés. Une fois le nouveau support mis en place, la situation sera mieux contrôlée que précédemment grâce aux actions de priorisation des anomalies permises par ce support, ainsi que l'identification d'acteurs pour les actions à réaliser.

#### 4.2.2.1. *État des lieux du portefeuille des anomalies*

Ainsi, ce projet commence par un état des lieux du portefeuille des anomalies. Cet état des lieux permet tout d'abord de lister toutes les anomalies en cours, puis de mettre en avant celles qui sont en retard, celles qui vont être en retard dans les jours à venir, et celles qui sont encore dans les délais. Mais cet état des lieux va également permettre de découvrir et de s'appropriier chaque anomalie en cours.

Après cette première étape, il faut déterminer le stade d'avancement de chaque déviation, vérifier si elles sont bien prises en charge, et les attribuer à un membre de l'équipe dans le cas contraire. Il faut également évaluer la charge de travail restante sur chacune de ces actions afin d'évaluer s'il sera possible de clôturer les événements qualité encore dans les délais dans les temps. Pour les événements hors délai, il faut également évaluer cette charge de travail restante afin de pouvoir demander un report de date d'une durée adaptée auprès de la commission dédiée.

Cette étape est la plus importante mais aussi la plus délicate car il faut s'approprier le portefeuille entier des anomalies en tant que pilote de ces événements.

La difficulté de réalisation de cet état des lieux est la récolte des informations auprès de nombreux interlocuteurs pour des sujets divers, mais surtout en continuant à mettre à jour les informations du tableau en temps réel (noter les entrées et sorties, et les avancées sur les sujets connus) : c'est une mise à jour continue et en temps réel du support.

Ce fonctionnement peut être qualifié de fonctionnement en mode « dégradé » car le support est défaillant et en cours de mise à jour, et le portefeuille d'anomalies n'est pas contrôlé par le service (enquêteurs et QOp).

#### *4.2.2.2. Prise en charge des anomalies non traitées*

Une fois le portefeuille connu, il faut prioriser les anomalies. Soit les anomalies encore clôturables dans les délais sont priorisées, afin de ne pas augmenter le nombre d'anomalies « en retard » (ce qui constitue un KPI négatif pour le service). Soit il faut prioriser les anomalies « en retard » afin de ramener leur nombre à 0. Ces deux solutions sont acceptables. Le choix est orienté par le nombre d'anomalies en retard. En effet, si le nombre d'anomalies « en retard » est trop important, au vu du temps de traitement nécessaire à leur clôture, les anomalies encore dans les délais risquent de passer au statut « en retard ». En revanche, si le nombre d'anomalies « en retard » est plutôt faible, alors il est possible de les traiter, tout en traitant les anomalies « bientôt à échéance » afin qu'elles ne passent pas au statut « en retard ». La notion de retard touche alors les dates de clôtures prévues de l'anomalie. Les potentiels retards lors des étapes de déclaration et de classification de l'événement sont à justifier dans le logiciel, pour répondre aux exigences réglementaires, mais ne sont pas toujours suivis par les indicateurs de l'entreprise. Seul le respect des dates de clôture de l'anomalie (après investigation), des CAPA et des RE était suivi dans notre exemple, en tant qu'indicateurs clés pour l'entreprise. En effet, chaque entreprise peut choisir les KPI qu'elle considère les plus importants.

Dans l'exemple étudié, l'entreprise avait un nombre important d'événements « en retard » et d'événements « bientôt à échéance ». Ainsi, elle a décidé de prioriser les anomalies encore dans les délais, et de demander des reports pour les anomalies « en retard », afin de les traiter au fur et à mesure, pour revenir à une situation sous contrôle.

Une fois les anomalies à prioriser définies, il faut vérifier s'il y a des points bloquants pour les clôturer. Si oui, ils doivent être partagés et résolus au plus tôt afin de favoriser un avancement rapide sur les sujets en cours.

Des demandes de report de dates peuvent être lancées pour les anomalies qui ne seront pas clôturées dans les temps.

#### 4.2.2.3. Définition et création du nouveau support de pilotage

Ensuite, le nouveau support doit être créé. Il est totalement possible de partir du support initial et de l'améliorer, tout comme il est possible de créer un nouveau support sans lien avec cette première version. Dans cette situation, il a été décidé d'améliorer le support déjà utilisé.

Comme expliqué précédemment, il est primordial d'avoir compris le process et d'avoir étudié les besoins de l'équipe pour ce support en définissant les limites de ce dernier. Avec ces informations, le premier prototype du nouveau support peut être présenté et testé par l'équipe, qui pourra alors proposer de nouveaux axes d'amélioration.

En ce sens, le board doit être amélioré. En analysant l'ancien support, l'équipe fait part des limites de ce dernier et chacun fait part des besoins qu'il ressent.

#### 4.2.2.4. Définitions des besoins en analysant les limites du support actuel

Les limites de ce support de pilotage sont présentées dans le tableau 7 suivant, associées aux propositions d'amélioration en lien.

Tableau 7 : Tableau présentant des limites identifiées au board anomalies et des propositions d'amélioration

Limites identifiées du board	Propositions d'amélioration
Regroupement des étapes de traitement des événements qualité et du planning de l'équipe (congé, maladie et télétravail) sur un seul board le rendant trop chargé.	Création de deux boards distincts : un board de pilotage des anomalies, et un board de planning d'équipe. Ce choix permet de consacrer le board de pilotage entièrement au traitement des anomalies. Le board concernant le planning de l'équipe ne sera pas présenté dans le cadre de notre exemple.

Limites identifiées du board	Propositions d'amélioration
<p>Besoin de mieux identifier l'avancement des anomalies lorsqu'elles sont prises en charge par l'enquêteur qui n'a que 3 options : la laisser au parking s'il n'a pas commencé à travailler dessus, la mettre « en cours de traitement » ou la mettre à l'engagement de la semaine en cours ou semaine suivante.</p>	<p>Ajout de couleurs aux magnets, chacune correspondant à un état d'avancement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en cours de classification (couleur jaune)</li> <li>- en cours d'investigation, non engagé pour clôture (couleur grise)</li> <li>- en cours d'investigation, engagé pour clôture (couleur orange ou rouge)</li> </ul>
<p>Du côté des QOp, il est difficile de savoir à quel stade l'anomalie se trouve : la QOp l'a-t-elle relue ? Est-elle en cours de rédaction de ses commentaires ? Attend-elle que l'enquêteur ait pris en compte les commentaires ? Doit-elle simplement réaliser le clic final dans le logiciel Phenix® ?</p>	<p>Ajout de colonnes plus précises sur les états d'avancement pour les QOp :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalie à relire</li> <li>- Anomalie en cours de relecture</li> <li>- Anomalie en reprise de commentaires</li> </ul>
<p>Trop de mouvement des magnets nécessaires entre les lignes des enquêteurs et des QOp.</p>	<p>Séparation différente du board : à droite la partie pour les enquêteurs, à gauche la partie pour les QOp. Il n'y aura alors plus de va-et-vient entre les lignes de la QOp et de l'enquêteur. Avant la fin de l'investigation, l'enquêteur garde le magnet sur sa ligne et, lorsqu'il envoie une anomalie à la QOp pour relecture, il place une gommette « <b>QOp</b> » sur son magnet.</p>
<p>Difficulté pour savoir si l'anomalie est à prioriser ou non sans aller ouvrir le magnet en vérifiant la date attendue pour la clôture.</p>	<p>Ajout de colonnes correspondantes à l'âge de l'événement, afin de repérer plus facilement leur âge et leur date de clôture attendue (avant les 30 jours)</p>

Limites identifiées du board	Propositions d'amélioration
Besoin de voir les engagements de chacun sur la semaine et la semaine suivante.	Ajout de couleur aux magnets correspondantes à un engagement pour clôture dans la semaine (couleur rouge) ou pour clôture la semaine suivante (couleur orange)
Besoin d'ajouter une colonne dédiée aux besoins de report de date	Ajout d'une colonne dédiée aux demandes de report de date de clôture à initier

#### 4.2.2.5. *Création du nouveau support*

Un nouveau support a été créé afin de prendre en compte les besoins de l'équipe dans le logiciel iObeya®.

#### 4.3. *Présentation du nouveau support de pilotage des anomalies*

En tableau 8 est présenté le nouveau board anomalies retravaillé pour répondre aux besoins de l'équipe.

Tableau 8 : Présentation du nouveau board anomalies en cas de faible encours en anomalies.

**BOARD DE PILOTAGE DES ANOMALIES**

Enquêteurs	Classification					Investigation en cours							A cloturer à l'engagement				
	J1	J2	J3	J4 à J5	J6 à J7	Rédaction en cours : âge de l'événement							QOp	Anomalie à relire	Anomalie en cours de relecture	Anomalie en reprise de commentaire	Cloturées
						J7 - J14	J14-J21	>J21	1er report à faire	J30-J90	2e report à faire	J≥90					
Enq 1		E1							E5				QOp 1	E7			
Enq 2					E3 <sup>QOp</sup>		E6						QOp 2			E9	
Enq 3						E4							QOp 3		E8		
Enq 4			E2														
Enq 5																	

**LEGENDE :**

JX : âge de l'événement : ici J1 = jour de constat

Enq : enquêteur

QOp : membre de l'équipe Qualité Opérationnelle

E1

Evénement 1 en cours de classification

E3<sup>QOp</sup>

Evénement 3 avec classification en cours de relecture par la QOp

E4

Evénement 4 en cours d'investigation, non engagé par l'enquêteur 3

E6

Evénement 6 en cours d'investigation, engagé à une clôture dans 2 semaines par l'enquêteur 2

E7

Evénement 7 engagé à une clôture dans 2 semaines, devant être relu par la QOp 1

E8

Evénement 8 engagé à une clôture dans 2 semaines, étant en cours de relecture par la QOp 3

E9

Evénement 9 engagé à une clôture dans la semaine par la QOp 2 qui l'a relu et donné ses commentaires à l'enquêteur associé

Afin d'expliquer ce board, des magnets d'Evénements qualité ont été créés : E1 à E9. Les magnets E1, E2 et E3 sont dans la partie classification, et sont placés dans les colonnes correspondantes à leur âge selon leur date de constat, comme présenté dans le tableau 9.

Tableau 9: Détail de la partie « classification » du nouveau board anomalies.

Enquêteurs	Classification				
	J1	J2	J3	J4 à J5	J6 à J7
Enq 1		E1			
Enq 2					E3 <sup>QOp</sup>
Enq 3					
Enq 4			E2		
Enq 5					

LEGENDE :				
JX : âge de l'événement : ici J1 = jour de constat	<span style="background-color: yellow;">E1</span>	Evénement 1 en cours de classification	<span style="background-color: orange;">E7</span>	Evénement 7 engagé à une clôture dans 2 semaines, devant être relu par la QOp 1
Enq : enquêteur	<span style="background-color: yellow;">E3<sup>QOp</sup></span>	Evénement 3 avec classification en cours de relecture par la QOp	<span style="background-color: orange;">E8</span>	Evénement 8 engagé à une clôture dans 2 semaines, étant en cours de relecture par la QOp 3
QOp : membre de l'équipe Qualité Opérationnelle	<span style="background-color: gray;">E4</span>	Evénement 4 en cours d'investigation, non engagé par l'enquêteur 3	<span style="background-color: red;">E9</span>	Evénement 9 engagé à une clôture dans la semaine par la QOp 2 qui l'a relu et donné ses commentaires à l'enquêteur associé
	<span style="background-color: orange;">E6</span>	Evénement 6 en cours d'investigation, engagé à une clôture dans 2 semaines par l'enquêteur 2		

Ainsi, par exemple, l'événement qualité E1 a été constaté la veille, et E2 a été constaté 2 jours auparavant. L'événement qualité E1 est pris en charge par l'enquêteur 1, et E2 par l'enquêteur 4. Ceci permet de suivre leur âge, et s'assurer que ces anomalies seront bien classifiées dans le délai imparti, c'est-à-dire dans les 7 jours à partir du jour du constat.

Chaque magnet possède plusieurs informations. :

- Les initiales du binôme enquêteur/QOp en charge ;
- La date de clôture prévue ;
- Une couleur répondant au code couleur interne de l'équipe, qui sera détaillé par la suite ;
- Une description de l'événement.



Une gommette sera ajoutée sur le magnet lorsque la proposition de classification de l'anomalie, rédigée par l'enquêteur, sera en cours de relecture et de validation par la QOp en charge de l'événement, comme c'est le cas pour E3.

Ces magnets sont de couleur jaune, couleur qui correspond à l'étape de classification. Une fois classifiés, ces événements qualité passent dans la partie « investigation en cours » du tableau. Là, à nouveau, ils sont placés selon leur âge. Ainsi, E4 est en cours d'investigation par l'enquêteur 3. Il est de couleur grise car l'enquêteur ne souhaite pas s'engager sur une clôture dans les 2 semaines à venir car l'enquête n'est pas encore assez avancée.

L'événement qualité E5 est en cours de demande de report car l'enquêteur 1 sait qu'il ne pourra pas être clôturé dans les temps (c'est-à-dire dans les 30 jours après constat). Il est également de couleur grise, comme présenté dans le tableau 10.

Tableau 10 : Détail de la partie « investigation en cours » du nouveau board anomalies.

Investigation en cours						
Rédaction en cours : âge de l'événement						
J7 - J14	J14-J21	>J21	1er report à faire	J30-J90	2e report à faire	J≥90
			E5			
	E6					
E4						

**LEGENDE :**

JX : âge de l'événement : ici J1 = jour de constat

Enq : enquêteur

QOp : membre de l'équipe Qualité Opérationnelle

- |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <span style="background-color: yellow; border: 1px solid black; padding: 2px;">E1</span> Événement 1 en cours de classification                                                       | <span style="background-color: yellow; border: 1px solid black; padding: 2px;">E7</span> Événement 7 engagé à une clôture dans 2 semaines, devant être relu par la QOp 1                                         |
| <span style="background-color: yellow; border: 1px solid black; padding: 2px;">E3</span> <sup>QOp</sup> Événement 3 avec classification en cours de relecture par la QOp              | <span style="background-color: yellow; border: 1px solid black; padding: 2px;">E8</span> Événement 8 engagé à une clôture dans 2 semaines, étant en cours de relecture par la QOp 3                              |
| <span style="background-color: gray; border: 1px solid black; padding: 2px;">E4</span> Événement 4 en cours d'investigation, non engagé par l'enquêteur 3                             | <span style="background-color: red; border: 1px solid black; padding: 2px;">E9</span> Événement 9 engagé à une clôture dans la semaine par la QOp 2 qui l'a relu et donné ses commentaires à l'enquêteur associé |
| <span style="background-color: orange; border: 1px solid black; padding: 2px;">E6</span> Événement 6 en cours d'investigation, engagé à une clôture dans 2 semaines par l'enquêteur 2 |                                                                                                                                                                                                                  |

L'événement qualité E6 est de couleur orange car l'enquêteur 2 s'engage à ce qu'il soit clôturé la semaine suivante. Une fois les investigations terminées, les anomalies sont transmises aux QOp en charge de ces dernières dans le logiciel dédié.

Comme présenté dans le tableau 11, l'événement qualité E7 vient d'être envoyé chez la QOp qui devra le relire. Lorsque sa relecture a commencé, elle peut placer le magnet dans la colonne « en cours de relecture », comme pour E8. Puis, lorsqu'elle aura terminé sa relecture et qu'elle aura transmis ses corrections et commentaires à l'enquêteur en charge, alors elle passera le magnet dans « en reprise de commentaires », comme pour E9. Ce dernier est de couleur rouge car le binôme enquêteur/QOp s'engage à clôturer ce dernier dans la semaine en cours.

Tableau 11 : Détail de la partie « à clôturer à l'engagement » du nouveau board anomalies.

A clôturer à l'engagement				
QOp	Anomalie à relire	Anomalie en cours de relecture	Anomalie en reprise de commentaire	Cloturées
QOp 1	E7			
QOp 2			E9	
QOp 3		E8		

LEGENDE :				
JX : âge de l'événement : ici J1 = jour de constat	E1	Evénement 1 en cours de classification	E7	Evénement 7 engagé à une clôture dans 2 semaines, devant être relu par la QOp 1
Enq : enquêteur	E3 <sup>Op</sup>	Evénement 3 avec classification en cours de relecture par la QOp	E8	Evénement 8 engagé à une clôture dans 2 semaines, étant en cours de relecture par la QOp 3
QOp : membre de l'équipe Qualité Opérationnelle	E4	Evénement 4 en cours d'investigation, non engagé par l'enquêteur 3	E9	Evénement 9 engagé à une clôture dans la semaine par la QOp 2 qui l'a relu et donné ses commentaires à l'enquêteur associé
	E6	Evénement 6 en cours d'investigation, engagé à une clôture dans 2 semaines par l'enquêteur 2		

Une fois que l'enquêteur aura réalisé les corrections demandées, l'événement qualité pourra être clôturé et le magnet pourra passer dans la colonne « clôturées ».

Ainsi, la colonne « clôturées » permet de suivre le nombre d'anomalies clôturées dans la semaine en cours.

## 5. Exemples d'amélioration de supports de pilotage des actions correctives et préventives et des revues d'efficacité

### 5.1. Présentation du fonctionnement du board CAPA/RE initial

Comme pour le board anomalies, le board des CAPA et des RE a fait l'objet d'une amélioration, afin de la décrire, la version initiale du board, est tout d'abord présentée dans le tableau 12.

Tableau 12 : présentation du board CAPA/RE initial en cas de faible encours en CAPA/RE.

Acteurs		En cours d'implémentation					
		Mois en cours				M+1	M+2
		S1	S2	S3	S4		
Enquêteurs	Enq 1		R 2				A 3
	Enq 2					R 3	
	Enq 3	A 1					
QOp	QOp 1			A 2			
	QOp 2	R 1					
	QOp 3						

#### LEGENDE :

**A1** CAPA 1 à clôturer dans la semaine 1 du mois en cours, alors placée chez la QOp 1

**A2** CAPA 2 à clôturer dans la semaine 3 du mois en cours, en relecture chez la QOp 3

**A3** CAPA 3 à clôturer dans 2 mois, en cours de réalisation par l'enquêteur 1

**R1** RE 1 à clôturer dans la première semaine du mois en cours, en relecture chez la QOp 2

**R2** RE 2 à clôturer dans la semaine 2 du mois en cours, en relecture chez la QOp 2

**R3** RE 3 à clôturer dans le mois suivant, en cours de réalisation chez l'enquêteur 2

QOp membre de l'équipe qualité opérationnelle

Enq Enquêteur

S1 Date de clôture de l'événement = semaine 1 du mois en cours

M +1 CAPA/RE à clôturer le mois prochain

S2 Date de clôture de l'événement = semaine 2 du mois en cours

M +2 CAPA/RE à clôturer dans 2 mois

S3 Date de clôture de l'événement = semaine 3 du mois en cours

S4 Date de clôture de l'événement = semaine 4 du mois en cours

De la même façon que pour l'explication du board anomalies, des magnets ont été créés dans le board CAPA/RE. De A1 à A3 pour les CAPA, et de R1 à R3 pour les RE.

Chaque magnet possède plusieurs informations : les initiales du binôme enquêteur/QOp en charge, la date de clôture prévue, une description de l'événement.

Concernant le board, les magnets A1 à A3, comme présentés dans le tableau 13, sont des CAPA en cours d'implémentation, c'est-à-dire en cours de traitement, et sont de couleur bleue.

Les magnets R1 à R3 sont des RE en cours de réalisation et sont de couleur violette. Ces CAPA et ces RE sont classées selon leur date de clôture prévue. Ainsi, A1 doit être clôturée la première semaine du mois en cours, A2 dans la 3<sup>e</sup> semaine du mois, et A3 dans 2 mois. De la même manière, R1 doit être réalisée dans la première semaine du mois en cours, R2 dans la 2<sup>e</sup> semaine du mois et R3 d'ici au mois suivant. Ainsi, les magnets sont placés selon leur semaine de clôture prévue dans le mois en cours (et dans les mois suivants).

Tableau 13: Détail de la partie « en cours d'implémentation » du board CAPA/RE initial.

Acteurs		En cours d'implémentation					
		Mois en cours				M+1	M+2
		S1	S2	S3	S4		
Enquêteurs	Enq 1		R 2				A 3
	Enq 2					R 3	
	Enq 3	A 1					
QOp	QOp 1			A 2			
	QOp 2	R 1					
	QOp 3						

**LEGENDE :**

- A1** CAPA 1 à clôturer dans la semaine 1 du mois en cours, alors placée chez la QOp 1
- A2** CAPA 2 à clôturer dans la semaine 3 du mois en cours, en relecture chez la QOp 3
- A3** CAPA 3 à clôturer dans 2 mois, en cours de réalisation par l'enquêteur 1

- R1** RE 1 à clôturer dans la première semaine du mois en cours, en relecture chez la QOp 2
- R2** RE 2 à clôturer dans la semaine 2 du mois en cours, en relecture chez la QOp 2
- R3** RE 3 à clôturer dans le mois suivant, en cours de réalisation chez l'enquêteur 2

QOp membre de l'équipe qualité opérationnelle

Enq Enquêteur

S1 Date de clôture de l'événement = semaine 1 du mois en cours

M +1 CAPA/RE à clôturer le mois prochain

S2 Date de clôture de l'événement = semaine 2 du mois en cours

M +2 CAPA/RE à clôturer dans 2 mois

S3 Date de clôture de l'événement = semaine 3 du mois en cours

S4 Date de clôture de l'événement = semaine 4 du mois en cours

Lorsque l'étape en cours est à main de l'enquêteur, le magnet est placé dans la partie « Enquêteurs », sur la ligne de ce dernier. Une fois les actions réalisées, les magnets

passent dans la partie « QOp » car c'est à l'équipe des QOp de réaliser une action (relecture, vérification, validation par la QOp en charge de l'événement). Une fois la CAPA/RE clôturée, le magnet est supprimé du board.

**5.2. Création et mise en place d'un nouveau support de pilotage CAPA/RE**

De la même manière que pour le board anomalies, le board CAPA/RE est devenu défaillant suite à une augmentation importante de l'encours en événements qualité. En effet, la majorité des anomalies engendre l'ouverture de plusieurs CAPA et donc de plusieurs RE. Le board CAPA ne permettait alors plus de piloter efficacement un trop grand nombre de CAPA et de RE (voir tableau 14). Nous constatons que le board est surchargé, les magnets se superposent, et nous ne savons plus comment prioriser les CAPA et RE urgentes. En effet, même si leur date de clôture prévue est connue, nous ne visualisons pas leur état d'avancement, et ne pouvons donc pas évaluer la charge de travail restante pour chaque magnet et savoir si la CAPA/RE risque de ne pas pouvoir être clôturée dans les temps.

**Tableau 14 : Présentation du board CAPA/RE initial en cas d'encours élevé en CAPA/RE.**

Acteurs		En cours d'implémentation										M+1		M+2	
		Mois en cours													
		S1		S2		S3		S4							
Enquêteurs	Enq 1	R 29	A 22	A 24	A 21	R 13	A 10	A 12	A 13	A 31	A 15	R 24		A 3	R 26
	Enq 2	R 6	R 12	A 34	R 2	R 16	A 11	A 14	R 8	A 32	A 16	R 28	A 9	R 27	
	Enq 3	R 14	R 15	A 38	R 17	A 23	A 40	A 20	A 25	A 26	R 9	R 11	R 3	R 7	R 25
Qop	QOp 1	A 1	A 35	A 18	A 19	R 23		R 18		R 4	A 29				
	QOp 2	R 1	A 36	R 30	A 17	R 22	R 21	R 19	A 27	A 30					
	QOp 3	R 5	A 33	A 37	R 10	A 39		A 2	R 20	A 28					

**LEGENDE :**

- Ax Magnet représentant une CAPA x
- Rx Magnet représentant une RE x
- QOp membre de l'équipe qualité opérationnelle
- Enq Enquêteur
- S1 Date de clôture de l'événement = semaine 1 du mois en cours
- S2 Date de clôture de l'événement = semaine 2 du mois en cours
- S3 Date de clôture de l'événement = semaine 3 du mois en cours
- S4 Date de clôture de l'événement = semaine 4 du mois en cours
- M +1 CAPA/RE à clôturer le mois prochain
- M +2 CAPA/RE à clôturer dans 2 mois

### 5.2.1. Décomposition des tâches du projet « Nouveau board CAPA et RE »

Afin de modifier ce board, un tableau de décomposition des tâches, présenté ci-dessous en tableau 15, a été rédigé avec la même démarche que pour celle utilisée pour la rédaction du tableau de décomposition de tâches du board des anomalies (présenté en tableau 6). Afin de faciliter la lecture de ce dernier, les différences majeures avec le tableau 6, qui concernent uniquement la durée de traitement des étapes, sont indiquées en italique et en gras.

**Tableau 15 : Tableau de décomposition des tâches pour la création d'un nouveau board CAPA/RE.**

Étapes	Actions	Durée (en jours travaillés)
État des lieux	Lister les CAPA/RE	1
	Lister les CAPA/RE « en retard »	
	Lister les CAPA/RE « bientôt à échéance » (à clôturer dans le mois) et les CAPA/RE « dans les délais »	
	Référencer leur état d'avancement	4
	Étudier pour CAPA/RE s'il sera possible de le clôturer dans les temps (CAPA/RE qui n'est pas en retard)	<b>2</b>
Prise en charge des CAPA/RE non traitées	Définir la priorité entre « en retard », « dans les délais » et « bientôt à échéance » et lister les priorités	1
	Définir s'il y a des points bloquants et, si oui, les résoudre	5
	Si CAPA/RE « en retard », lancer une demande report en ayant analysé le délai supplémentaire nécessaire pour les clôturer	3
	Si CAPA/RE « bientôt à échéance » n'étant pas clôturable dans les délais, lancer une demande report en ayant analysé le délai supplémentaire nécessaire pour les clôturer	2
	Définir des acteurs pour chaque action	1
Création du support	Étudier les infos nécessaires au pilotage	<b>1</b>
	Identifier les limites du board utilisé	
	Référencer ces infos dans un classeur Excel	<b>1</b>
	Remplir ce tableau avec les données de l'état des lieux	1
	Créer le support à partir de ce classeur Excel®, ici iObeya® est utilisé	

Étapes	Actions	Durée (en jours travaillés)
Test du prototype	Proposer le support aux utilisateurs	1
	Prendre leur commentaire en compte et améliorer le support	1
	Former les utilisateurs à l'utilisation de ce support	1
	Temps de manipulation par les utilisateurs	9
	Référencer les retours de chacun	1
	Étudier comment améliorer le support avec ces retours	2
	Améliorer le support	1
Mise en place du support	Nouvelle proposition de support et mise en place et formation des utilisateurs par le responsable du projet, étant ici un membre de l'équipe des enquêteurs	1
	Total	<b>39 jours</b>

#### 5.2.1.1. Etat des lieux du portefeuille de CAPA/RE

De la même façon que pour le calendrier du projet du board anomalies, un état des lieux du portefeuille de CAPA et RE doit être réalisé afin de les lister, définir celles qui sont en retard, ou qui vont l'être dans les jours suivants. Cet état des lieux a également pour objectif de découvrir et de s'approprier le sujet de chaque CAPA et RE en cours.

Après cette première étape, il faut déterminer le stade d'avancement de chaque CAPA et RE puis il faut évaluer la charge de travail restante sur chacune de ces actions. Afin d'être le plus pertinent possible, il faut s'approprier le portefeuille entier de CAPA/RE.

Comme pour le board anomalies, la difficulté de réalisation de cet état des lieux est la récolte des informations (mode « dégradé »).

### 5.2.1.2. Priorisations des CAPA/RE

Une fois le portefeuille connu, il faut prioriser les CAPA/RE.

Il y a alors deux possibilités : soit les actions faciles à traiter sont priorisées afin de diminuer l'encours rapidement ; soit les actions urgentes (actions qui vont être en retard ou sont en retard) le sont. Les potentiels points bloquants doivent alors être définis et partagés avec l'équipe en vue de leur résolution rapide.

Des demandes de report de dates peuvent être lancées pour les CAPA/RE qui ne seront pas clôturées dans les temps.

### 5.2.1.3. Définition et création du nouveau support

Enfin, le nouveau support doit être créé. A nouveau, c'est l'amélioration du support déjà existant qui a été choisie. Il faut alors étudier les besoins de l'équipe pour ce support : comprendre pourquoi il est défaillant en définissant ses limites. Puis, le premier prototype du nouveau support peut être présenté et testé par l'équipe qui pourra alors proposer de nouveaux axes d'amélioration.

Selon le calendrier, ce projet prendra 39 jours travaillés. La création du nouveau board anomalies pouvant servir de base pour ce nouveau board CAPA, permettant alors de gagner du temps sur l'étape : « Étudier les infos nécessaires au pilotage » notamment.

### 5.2.1.4. Définition des besoins du nouveau board avec analyse des limites

Afin de créer un nouveau board de pilotage des CAPA et RE, les limites du board initial ont été identifiées. Ces dernières sont présentées dans le tableau 16 suivant, associées aux propositions d'amélioration en lien.

Tableau 16 : Tableau présentant des limites identifiées au board anomalies et des propositions d'amélioration en lien.

Limites identifiées du board/besoins identifiés	Propositions d'amélioration
Regroupement du pilotage des CAPA et RE sur un seul board, qui est donc trop chargé. Les RE sont de couleur violette et les CAPA sont de couleur bleue	Création de deux boards distincts : un board de pilotage des CAPA, et un board de pilotage des RE.



Limites identifiées du board/besoins identifiés	Propositions d'amélioration
<p>Besoin de mieux identifier l'avancement de la CAPA lorsqu'elle est prise en charge par les QOp.</p>	<p>Création d'une partie dédiée sur chaque board (CAPA/RE) avec ajout de colonnes afin de mieux identifier l'état d'avancement pour les QOp :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CAPA/RE à relire</li> <li>- CAPA/RE en cours de relecture</li> <li>- CAPA/RE en reprise de commentaires</li> </ul>
<p>Besoin de savoir quel type d'action est attendu dans la CAPA ou la RE afin de pouvoir mieux évaluer la charge de travail liée. En effet, dans la majorité des cas, une CAPA nécessitant une sensibilisation sera plus rapide à faire qu'une CAPA nécessitant une modification documentaire. Ainsi, une CAPA avec modification documentaire devra être débutée dès sa création afin d'être terminée dans les délais.</p>	<p>Subdivision des colonnes afin d'ajouter les types d'action attendus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Modification documentaire</li> <li>- Sensibilisation</li> <li>- Autre action</li> </ul>
<p>Besoin de voir les engagements de chacun sur la semaine et les deux semaines suivantes.</p>	<p>Ajout de couleur aux magnets correspondantes à un engagement pour clôture : dans la semaine (couleur rouge), dans la semaine suivante (couleur orange), dans les 2 semaines (couleur bleue)</p>
<p>Besoin d'ajouter une colonne dédiée aux besoins de report de date</p>	<p>Ajout d'une colonne dédiée aux demandes de report de date de clôture à initier</p>
<p>Besoin de modifier la gestion des dates de clôtures avec une modification de l'organisation par semaine du mois en cours tout en conservant le pilotage par date de clôture prévue.</p>	<p>Décision de piloter au mois en cours, sans séparation par semaine.</p>

Limites identifiées du board/besoins identifiés	Propositions d'amélioration
Besoin de connaître le nombre d'événements clôturés les semaines précédentes	Ajout de colonnes dédiées aux suivis des évènements clôturés les semaines précédentes.

#### 5.2.1.5. *Création du nouveau support*

Deux nouveaux supports, un pour les CAPA et un pour les RE, respectivement présentés en tableaux 17 et 18, ont été créés afin de répondre aux besoins de l'équipe dans le logiciel iObeya®.

### 5.3. Présentation des nouveaux supports de pilotage des actions correctives et préventives et des revues d'efficacité

Tableau 17 : Présentation du nouveau board CAPA en cas de faible encours de CAPA.

<b>BOARD DE PILOTAGE DES CAPA</b>																
Enquêteurs	En cours d'implémentation										A clôturer à l'engagement					
	Délais initiaux										QOP	CAPA à relire	CAPA en cours de relecture	CAPA en reprise de commentaires	Clôturées S	Clôtures S-1
	M≥2			M+1			M			Report à Faire						
	Modification documentaire	Sensibilisation	Autre action	Modification documentaire	Sensibilisation	Autre action	Modification documentaire	Sensibilisation	Autre action							
Enq 1		A1									QOp 1	A5				
Enq 2				A2					A3							
Enq 3																
Enq 4										A4	QOp 2		A6			
											QOp 3		A7			

#### LEGENDE :

A1

CAPA 1 prévue en clôture dans 2 mois correspondant à une sensibilisation, non engagée en clôture dans les 2 semaines par

A2

CAPA 2 prévue en clôture dans un mois, correspondant à une modification documentaire, engagée pour une clôture dans 2 semaines

A3

CAPA 3 prévue en clôture dans le mois en cours, correspondant à une autre action, engagée en clôture la semaine suivante par l'enquêteur

A4

CAPA 4 devant faire l'objet d'une demande de report de date car elle arrive à échéance sans possibilité de réaliser à temps les actions

A5

CAPA 5 engagée à une clôture la semaine suivante à relire par la QOp 1

A6

CAPA 6 engagée à une clôture dans la semaine en cours, en cours de relecture par la QOp 2

A7

CAPA 7 engagée à une clôture dans la semaine en cours et en cours de reprise de commentaires de la QOp 3 par l'enquêteur en charge de la CAPA

QOp : membre de l'équipe qualité opérationnelle

Enq : enquêteur

M : CAPA à clôturer pendant le mois en cours

M + 1 : CAPA à clôturer le mois prochain

M ≥ 2 : CAPA à clôturer dans 2 mois ou plus

S : semaine en cours

S-1 : semaine précédente

Tableau 18 : Présentation du nouveau board RE en cas de faible encours de RE.

**BOARD DE PILOTAGE DES RE**

Enquêteurs	En cours d'implémentation					A clôturer à l'engagement					
	Délais initiaux					QOp	RE à relire	RE en cours de relecture	RE en reprise de commentaires	Clôturées S	Clôtures S-1
	M≥3	M+2	M+1	M	Report à faire						
Enq 1	R1					QOp 1	R5				
Enq 2				R4							
Enq 3		R2									
Enq 4			R3			QOp 2		R6			
						QOp 3		R7			

**LEGENDE :**

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>R1</b> RE 1 prévue en clôture dans 3 mois ou plus, non engagée en clôture dans les 2 semaines par l'enquêteur</p> <p><b>R2</b> RE 2 prévue en clôture dans 2 mois, non engagée en clôture dans les 2 semaines par l'enquêteur</p> <p><b>R3</b> RE 3 prévue en clôture le mois prochain, engagée en clôture la semaine suivante par l'enquêteur</p> <p><b>R4</b> RE 4 prévue en clôture dans le mois en cours, engagée en clôture la semaine en cours par l'enquêteur</p> <p><b>R5</b> RE 5 engagée à une clôture la semaine suivante à relire par la QOp 1</p> | <p><b>R6</b> RE 6 engagée à une clôture dans la semaine en cours et en cours de reprise de commentaires de la QOp 2 par l'enquêteur en charge de la CAPA</p> <p><b>R7</b> RE 7 engagée à une clôture dans la semaine en cours et en cours de relecture par la QOp 3</p> <p>QOp : membre de l'équipe qualité opérationnelle</p> <p>Enq : enquêteur</p> | <p>M : RE à clôturer pendant le mois en cours</p> <p>M + 1 : RE à clôturer le mois prochain</p> <p>M + 2 : RE à clôturer dans 2 mois</p> <p>M ≥ 3 : RE à clôturer dans 3 mois ou plus</p> <p>S : semaine en cours</p> <p>S-1 : semaine précédente</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

De la même façon que pour l'explication du board anomalies, des magnets ont été créés dans les boards CAPA et RE. De A1 à A7 pour les CAPA, et de R1 à R7 pour les RE.

Pour ces deux boards, comme pour le board anomalies :

Chaque magnet possède plusieurs informations :

- Les initiales du binôme enquêteur/QOp en charge ;
- La date de clôture prévue ;
- Une couleur répondant au code couleur interne de l'équipe, qui sera détaillé par la suite ;
- Une description de l'événement.

Concernant le board CAPA, les magnets A1 à A4 sont des CAPA en cours d'implémentation, c'est-à-dire, en cours de traitement. Ces CAPA sont classées selon leur date de clôture prévue. Ainsi, A1 doit être terminée dans plus de deux mois et A2, dans moins de 2 mois, comme présenté dans le tableau 19.

Tableau 19 : Détail de la partie « en cours d'implémentation » du nouveau board CAPA.

Enquêteurs	En cours d'implémentation									
	Délais initiaux									
	M≥2			M+1			M			Report à Faire
	Modification documentaire	Sensibilisation	Autre action	Modification documentaire	Sensibilisation	Autre action	Modification documentaire	Sensibilisation	Autre action	
Enq 1		A1								
Enq 2				A2					A3	
Enq 3										
Enq 4										A4

LEGENDE :				
	CAPA 1 prévue en clôture dans 2 mois correspondant à une sensibilisation, non engagée en clôture dans les 2 semaines par		CAPA 5 engagée à une clôture la semaine suivante à retirer par la QOp 1	QOp : membre de l'équipe qualité opérationnelle
	CAPA 2 prévue en clôture dans un mois, correspondant à une modification documentaire, engagée pour une clôture dans 2 semaines		CAPA 6 engagée à une clôture dans la semaine en cours, en cours de relecture par la QOp 2	Enq : enquêteur
	CAPA 3 prévue en clôture dans le mois en cours, correspondant à une autre action, engagée en clôture la semaine suivante par l'enquêteur		CAPA 7 engagée à une clôture dans la semaine en cours et en cours de reprise de commentaires de la QOp 3 par l'enquêteur en charge de la CAPA	M : CAPA à clôturer pendant le mois en cours
	CAPA 4 devant faire l'objet d'une demande de report de date car elle arrive à échéance sans possibilité de réaliser à temps les actions			M + 1 : CAPA à clôturer le mois prochain
				M ≥ 2 : CAPA à clôturer dans 2 mois ou plus
				S : semaine en cours
				S-1 : semaine précédente

Ceci permet de prioriser les CAPA les plus urgentes et de s'assurer d'une prise en charge optimale pour les CAPA complexes. Pour ces dernières, il faudra les prendre en charge rapidement afin d'anticiper les besoins pour leur réalisation.

De plus, elles sont placées selon les actions qu'elles engendrent. Par exemple, une sensibilisation est requise pour implémenter la CAPA A1, et une modification

documentaire pour la CAPA A2. La colonne « Autre action » permet, quant à elle, de répertorier les magnets avec des actions ne correspondant ni à une sensibilisation, ni à une modification documentaire.

Les enquêteurs s'engagent à réaliser les actions des magnets en fonction de la couleur qu'ils lui ont attribuée.

Un magnet gris n'est pas engagé en clôture par son enquêteur, un bleu est engagé à une clôture dans les 3 semaines, un orange doit être clôturé la semaine suivante, et un rouge la semaine en cours.

Une fois les actions réalisées, les événements sont transmis aux QOp en charge de ces derniers dans le logiciel dédié, et les magnets associés passent dans la partie « à clôturer à l'engagement » du tableau.

Ainsi, comme présenté sur le tableau 20, la CAPA A5 vient d'être envoyée à la QOp qui devra la relire. Lorsque sa relecture a commencé, elle peut placer le magnet dans la colonne « en cours de relecture », comme A6. Puis, lorsqu'elle a terminé sa relecture et qu'elle a transmis ses corrections et commentaires à l'enquêteur en charge, alors elle passe le magnet dans « en reprise de commentaires », comme A7.

**Tableau 20 : Détail de la partie « à clôturer à l'engagement » du nouveau board CAPA.**

A clôturer à l'engagement					
QOp	CAPA à relire	CAPA en cours de relecture	CAPA en reprise de commentaires	Clôturées S	Clôturées S-1
QOp 1	A5				
QOp 2		A6			
QOp 3			A7		

**LEGENDE :**

<p><b>A1</b> CAPA 1 prévue en clôture dans 2 mois correspondant à une sensibilisation, non engagée en clôture dans les 2 semaines par</p> <p><b>A2</b> CAPA 2 prévue en clôture dans un mois, correspondant à une modification documentaire, engagée pour une clôture dans 2 semaines</p> <p><b>A3</b> CAPA 3 prévue en clôture dans le mois en cours, correspondant à une autre action, engagée en clôture la semaine suivante par l'enquêteur</p> <p><b>A4</b> CAPA 4 devant faire l'objet d'une demande de report de date car elle arrive à échéance sans possibilité de réaliser à temps les actions</p>	<p><b>A5</b> CAPA 5 engagée à une clôture la semaine suivante à relire par la QOp 1</p> <p><b>A6</b> CAPA 6 engagée à une clôture dans la semaine en cours, en cours de relecture par la QOp 2</p> <p><b>A7</b> CAPA 7 engagée à une clôture dans la semaine en cours et en cours de reprise de commentaires de la QOp 3 par l'enquêteur en charge de la CAPA</p>	<p>QOp : membre de l'équipe qualité opérationnelle</p> <p>Enq : enquêteur</p> <p>M : CAPA à clôturer pendant le mois en cours</p> <p>M +1 : CAPA à clôturer le mois prochain</p> <p>M ≥ 2 : CAPA à clôturer dans 2 mois ou plus</p> <p>S : semaine en cours</p> <p>S-1 : semaine précédente</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Une fois que l'enquêteur a réalisé les corrections demandées, l'événement peut être clôturé et le magnet peut passer dans la colonne « clôturées ».

Ainsi, la colonne « clôturées » permet de suivre le nombre d'événements clôturés dans la semaine en cours. Une colonne « clôtures S-1 » est également intégrée dans ce tableau afin d'avoir un meilleur suivi du nombre de CAPA clôturées.

Concernant le board RE, il fonctionne de la même manière. Ainsi les revues d'efficacité R1 à R4 sont en cours de réalisation, comme illustré sur le tableau 21 ci-dessous. Pour précision, la RE R4 est engagée à une clôture dans la semaine en cours, or, elle est encore en cours de réalisation chez l'enquêteur. Ce dernier devra donc envoyer la RE au plus vite à la QOp, grâce au logiciel dédié, afin qu'il puisse avoir le temps de la relire et de donner ses corrections, sans dépasser la date de clôture prévue.

**Tableau 21 : Détail de la partie « en cours d'implémentation » du nouveau board RE.**

Enquêteurs	En cours d'implémentation				
	Délais initiaux				
	M≥3	M+2	M+1	M	Report à faire
Enq 1	R1				
Enq 2				R4	
Enq 3		R2			
Enq 4			R3		

LEGENDE :		
<b>R1</b>	RE 1 prévue en clôture dans 3 mois ou plus, non engagée en clôture dans les 2 semaines par l'enquêteur	<b>R6</b> RE 6 engagée à une clôture dans la semaine en cours et en cours de reprise de commentaires de la QOp 2 par l'enquêteur en charge de la CAPA
<b>R2</b>	RE 2 prévue en clôture dans 2 mois, non engagée en clôture dans les 2 semaines par l'enquêteur	<b>R7</b> RE 7 engagée à une clôture dans la semaine en cours et en cours de relecture par la QOp 3
<b>R3</b>	RE 3 prévue en clôture le mois prochain, engagée en clôture la semaine suivante par l'enquêteur	QOp : membre de l'équipe qualité opérationnelle
<b>R4</b>	RE 4 prévue en clôture dans le mois en cours, engagée en clôture la semaine en cours par l'enquêteur	Enq : enquêteur
<b>R5</b>	RE 5 engagée à une clôture la semaine suivante à relire par la QOp 1	M : RE à clôturer pendant le mois en cours
		M + 1 : RE à clôturer le mois prochain
		M + 2 : RE à clôturer dans 2 mois
		M ≥ 3 : RE à clôturer dans 3 mois ou plus
		S : semaine en cours
		S-1 : semaine précédente

Les magnets R5 à R7 sont réalisés et en cours de validation par la QOp en charge (voir tableau 22).

Tableau 22 : Détail de la partie « à clôturer à l'engagement » du nouveau board RE.

A clôturer à l'engagement					
QOp	RE à relire	RE en cours de relecture	RE en reprise de commentaires	Clôturées S	Clôtures S-1
QOp 1	R5				
QOp 2			R6		
QOp 3		R7			

LEGENDE :					
R1	RE 1 prévue en clôture dans 3 mois ou plus, non engagée en clôture dans les 2 semaines par l'enquêteur	R6	RE 6 engagée à une clôture dans la semaine en cours et en cours de reprise de commentaires de la QOp 2 par l'enquêteur en charge de la CAPA	M	RE à clôturer pendant le mois en cours
R2	RE 2 prévue en clôture dans 2 mois, non engagée en clôture dans les 2 semaines par l'enquêteur	R7	RE 7 engagée à une clôture dans la semaine en cours et en cours de relecture par la QOp 3	M +1	RE à clôturer le mois prochain
R3	RE 3 prévue en clôture le mois prochain, engagée en clôture la semaine suivante par l'enquêteur	QOp	membre de l'équipe qualité opérationnelle	M +2	RE à clôturer dans 2 mois
R4	RE 4 prévue en clôture dans le mois en cours, engagée en clôture la semaine en cours par l'enquêteur	Enq	enquêteur	M ≥ 3	RE à clôturer dans 3 mois ou plus
R5	RE 5 engagée à une clôture la semaine suivante à relire par la QOp 1	S	semaine en cours	S-1	semaine précédente

De la même façon que pour les autres boards, la couleur des magnets correspond à leur date d'engagement. Il n'y avait, pour ce support, pas de nécessité de séparer les magnets selon le type d'action à réaliser.



## 6. Tests des nouveaux boards en situation d'encours en événements augmenté

De la même manière que pour les boards initiaux, un exemple présentant un encours augmenté en événements est simulé sur les différents boards, afin de vérifier qu'ils restent pertinents dans cette situation (Voir tableaux 23 à 32).

### 6.1. Test du board anomalies

Tableau 23 : Test du nouveau board anomalies en cas d'encours élevé en anomalies.

#### BOARD DE PILOTAGE DES ANOMALIES

Enquêteurs	Classification					Investigation en cours							A cloturer à l'engagement						
	J1	J2	J3	J4 à J5	J6 à J7	Rédaction en cours : âge de l'événement							QOp	Anomalie à relire	Anomalie en cours de relecture	Anomalie en reprise de commentaire		Cloturées	
						J7 - J14	J14-J21	>J21	1er report à faire	J30-J90	2e report à faire	J≥90				E9	E58		
Enq 1	E1	E2	E3 <sup>QOp</sup>		E21 <sup>QOp</sup>	E4	E5	E6		E29			E31	QOp 1	E7 E56	E8 E39	E9 E37	E58	E25
Enq 2		E10	E11			E13	E53	E19	E52	E28	E30			QOp 2	E14	E41	E35		
Enq 3	E17		E54	E16		E18	E34	E33	E20	E47	E55	E40		QOp 2	E44	E42	E24		
Enq 4	E12	E38	E48 <sup>QOp</sup>	E15 <sup>QOp</sup>		E55	E27	E32	E51		E50	E49		QOp 3	E57 E23	E36 E22	E43 E46	E45	E26

#### LEGENDE :

JX: âge de l'événement

Enq : enquêteur

QOp : membre de l'équipe  
Qualité Opérationnelle

- Ex Événement x en cours de classification
- Ex<sup>QOp</sup> Événement x avec classification en cours de relecture par la QOp
- Ex Événement x en cours d'investigation, non engagé pour clôture par l'enquêteur

- Ex Événement x en cours d'investigation, engagé à une clôture dans 2 semaines par l'enquêteur
- Ex Événement x engagé à une clôture dans la semaine par l'enquêteur

Ce test du board anomalies permet de se mettre en situation d'encours élevé en événements. Ici, les magnets ne se superposent pas et leur état d'avancement (classification, investigation ou prise en charge par la QOp) est facilement identifiable. Ainsi, nous savons directement si l'anomalie est prise en charge par l'enquêteur ou la QOp, et si elle est clôturable dans les délais impartis.

De plus, la charge de travail incombant à chaque membre de l'équipe est visible, de par le nombre de magnets associé à chacun, ainsi que par la couleur de ces dernières: la gestion d'un magnet rouge sera prioritaire vis-à-vis d'un magnet orange. La charge de travail incombant à la QOp 3 est supérieure à celle des QOp 1 et 2, et il est possible qu'elle ne soit pas réalisable. Il faudra s'assurer, lors du board hebdomadaire, qu'elle est en capacité de gérer ces différentes anomalies, mais aussi les CAPA et RE engagées pour clôture dans la semaine.

Les magnets risquant de ne pas être clôturés dans les temps sont également identifiables, comme la E32 qui a été créée il y a plus de 21 jours (voir tableau 24), et devant être clôturée dans la semaine, mais n'étant pas encore prise en charge par la QOp. Cette dernière devra alors être reportée.

Il en va de même pour la E33, qui n'a pas encore été débutée par l'enquêteur car colorée en gris, ce qui signifie que l'enquêteur n'est pas confiant sur sa date de clôture.

Tableau 24 : Détail de la partie « investigation en cours » du board anomalies (E32 et E33).

Investigation en cours							A clôturer à l'engagement				
Rédaction en cours : âge de l'événement							QOp	Anomalie à relire	Anomalie en cours de relecture	Anomalie en reprise de commentaire	Cloturées
J7 - J14	J14-J21	>J21	1er report à faire	J30-J90	2e report à faire	J≥90					
E4	E5 E6		E29			E31	QOp 1	E7 E56	E8 E39	E9 E58 E37	E25
E13	E53	E19	E52	E28	E30		QOp 2	E14 E44	E41 E42	E35 E24	
E18	E34	E33	E20	E47	E55	E40	QOp 3	E57 E23	E36 E22	E43 E45 E46	E26
E55	E27	E32	E51		E50	E49					

LEGENDE :

JX : âge de l'événement

Enq : enquêteur

QOp : membre de l'équipe  
Qualité Opérationnelle

Ex

Evénement x en cours de classification

Ex<sup>QOp</sup>

Evénement x avec classification en cours de relecture par la QOp

Ex

Evénement x en cours d'investigation, non engagé pour clôture par l'enquêteur

Ex

Evénement x en cours d'investigation, engagé à une clôture dans 2 semaines par l'enquêteur

Ex

Evénement x engagé à une clôture dans la semaine par l'enquêteur

De la même manière, E19 est engagée à une clôture la semaine suivante. Or, elle doit être clôturée dans la semaine car elle date de plus de 21 jours. Cette dernière devra ainsi être reportée afin de ne pas être clôturée en retard.

Pour conclure, le board de pilotage des anomalies reste efficace et pertinent en cas d'encours élevé en événements.


## 6.2. Test du Board CAPA

Tableau 25 : Test du board CAPA en cas d'encours élevé de CAPA.


### BOARD DE PILOTAGE DES CAPA


Enquêteurs	En cours d'implémentation										A clôturer à l'engagement						
	Délais initiaux										QOP	CAPA à relire	CAPA en cours de relecture	CAPA en reprise de commentaires	Clôturées S	Clôtures S-1	
	M≥2			M+1			M			Report à Faire							
	Modification documentaire	Sensibilisation	Autre action	Modification documentaire	Sensibilisation	Autre action	Modification documentaire	Sensibilisation	Autre action								
Enq 1	A1	A2	A3	A9	A20		A15		A26		QOp 1	A24		A40			
Enq 2	A5	A23	A14	A22			A12	A30	A4	A43				A39		A36	
Enq 3		A13	A8		A19			A44	A29			A18					
Enq 4	A6	A7	A11	A10	A17	A25	A21	A27				QOp 2	A42		A34		
									A31				A28	A37			
											QOp 3			A33			
												A38		A32	A35		A41

#### LEGENDE :

 CAPA x non engagée en clôture par l'enquêteur

CAPA x engagée pour une clôture dans 2 semaines par l'enquêteur

 CAPA x engagée en clôture la semaine suivante par l'enquêteur

 CAPA x engagée à une clôture la semaine

QOp : membre de l'équipe qualité opérationnelle

Enq : enquêteur

M : CAPA à clôturer pendant le mois en cours

M + 1 : CAPA à clôturer le mois prochain

M ≥ 2 : CAPA à clôturer dans 2 mois ou plus





Ce test du board de pilotage des CAPA en situation « de surcharge », présenté en tableau 25, permet de vérifier que les magnets ne se superposent pas, qu'ils soient nombreux ou non.

Il est rapide de distinguer les CAPA déjà prises en charge par les enquêteurs, grâce aux couleurs des magnets associés. De même, il est facile de savoir si ces actions pourront être réalisées dans les temps, selon la couleur du magnet indiquant à quelle date l'enquêteur s'est engagé à clôturer la CAPA.

De plus, les actions risquant de ne pas être clôturées dans les temps sont facilement identifiables. Par exemple, A15 est à clôturer dans le mois en cours mais n'a pas encore été engagée en clôture (voir tableau 26), ce qui veut dire que les actions qu'elle comporte n'ont soit pas été débutées par l'enquêteur, soit qu'elles comportent un point de blocage. Ainsi, cette CAPA subira très certainement une demande de report étudiée par la commission dédiée.

Tableau 26 : Détail de la partie « en cours d'implémentation » du board CAPA (A15, A30 et A31).

Enquêteurs	En cours d'implémentation									
	Délais initiaux									
	M≥2			M+1			M			Report à Faire
Modification documentaire	Sensibilisation	Autre action	Modification documentaire	Sensibilisation	Autre action	Modification documentaire	Sensibilisation	Autre action		
Enq 1	A1	A2	A3	A9	A20		A15		A26	
Enq 2	A5	A23	A14	A22		A12	A30	A4	A43	
Enq 3		A13	A8		A19		A44	A29		A18
Enq 4	A6	A7	A11	A10	A17	A25	A21	A27		
								A31		

LEGENDE :	
 Ax	CAPA x non engagée en clôture par l'enquêteur
 Ax	CAPA x engagée pour une clôture dans 2 semaines par l'enquêteur
 Ax	CAPA x engagée en clôture la semaine suivante par l'enquêteur
 Ax	CAPA x engagée à une clôture la semaine
	QOp : membre de l'équipe qualité opérationnelle
	Enq : enquêteur
	M : CAPA à clôturer pendant le mois en cours
	M + 1 : CAPA à clôturer le mois prochain
	M ≥ 2 : CAPA à clôturer dans 2 mois ou plus

De la même manière, A30 et A31 sont annoncées en clôture dans la semaine, mais elles sont encore placées dans la partie « enquêteurs » du tableau, ce qui signifie que les QOp en charge de chacune d'elles ne les ont pas encore relues. Par principe, un

magnet rouge doit, pour être traité dans les délais, être placé dans la partie « QOp » du board. En effet, au vu de la charge de travail reposant sur les QOp, elles ne pourront certainement pas clôturer dans la semaine une CAPA qu'elles n'ont pas encore relue, et qu'elles n'ont pas identifiée dans leur charge de travail hebdomadaire.

Aussi, la CAPA A30 est plus à risque que la CAPA A31 car elle correspond à une modification documentaire, ce qui implique une charge de travail pour l'enquêteur et la QOp plus importante que pour une action de sensibilisation de la CAPA A30.





Cependant, la CAPA A28, qui est engagée pour clôture dans la semaine, est dans la partie « QOp » du tableau, dans la colonne « A relire », ce qui constitue un risque pour cette CAPA d'être clôturée en retard (voir tableau 27). En effet, la QOp ne l'a pas encore relue, et pourrait avoir de nombreux retours, non réalisables en une semaine. Or, si la date de clôture est proche, elle sera clôturée en retard.

Nous pouvons observer que plus les CAPA arriveront tôt chez les QOp, moins elles auront de risques d'être clôturées en retard.

**Tableau 27 : Détail de la partie « à clôturer à l'engagement » du board CAPA (A28).**

A clôturer à l'engagement					
QOP	CAPA à relire	CAPA en cours de relecture	CAPA en reprise de commentaires	Clôturées S	Clôturées S-1
QOp 1	A24	A39	A40 A36		
QOp 2	A42 A28	A37	A34		
QOp 3	A38	A33 A32	A35		A41

**LEGENDE :**





- |                                                                                                                                                     |                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|  CAPA x non engagée en clôture par l'enquêteur                   | QOp : membre de l'équipe qualité opérationnelle |
|  CAPA x engagée pour une clôture dans 2 semaines par l'enquêteur | Enq : enquêteur                                 |
|  CAPA x engagée en clôture la semaine suivante par l'enquêteur   | M : CAPA à clôturer pendant le mois en cours    |
|  CAPA x engagée à une clôture la semaine                         | M + 1 : CAPA à clôturer le mois prochain        |
|                                                                                                                                                     | M ≥ 2 : CAPA à clôturer dans 2 mois ou plus     |

De plus, nous pouvons observer que certains magnets prévus pour clôture dans au moins 2 mois sont engagés à une clôture dans 2 semaines (couleur bleue, voir tableau 28) par l'enquêteur comme la CAPA A23, et dans 3 semaines comme les CAPA A13 et A11.

Tableau 28 : Détail de la partie « M≥2 » du board CAPA (A11, A13 et A23).

Enquêteurs	M≥2		
	Modification documentaire	Sensibilisation	Autre action
	Enq 1	A1	A2
Enq 2	A5, A23	A14	A22
Enq 3	A13	A8	
Enq 4	A6, A7	A11	A10

**LEGENDE :**

 CAPA x non engagée en clôture par l'enquêteur	QOp : membre de l'équipe qualité opérationnelle
 CAPA x engagée pour une clôture dans 2 semaines par l'enquêteur	Enq : enquêteur
 CAPA x engagée en clôture la semaine suivante par l'enquêteur	M : CAPA à clôturer pendant le mois en cours
 CAPA x engagée à une clôture la semaine	M + 1 : CAPA à clôturer le mois prochain
	M ≥ 2 : CAPA à clôturer dans 2 mois ou plus

Or, ces CAPA n'étaient pas à prioriser au vu des CAPA identifiées comme à risque d'être clôturées en retard. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'enquêteur a pris de l'avance en mettant en commun deux modifications d'un unique document.





En effet, nous pouvons imaginer que la CAPA A27 entraîne une modification du document X, et que la CAPA A23 demande la mise à jour d'une autre partie de ce même document.

De même, la CAPA A44 demanderait la correction du document Z, et la CAPA A13 demanderait la révision d'une autre partie de ce même document. Ainsi, les CAPA A23 et A13 arrivent au même point d'avancement que les CAPA A27 et A44 et seront donc engagées pour une clôture à la même date, comme présenté sur le tableau 29. Ainsi, elles seront envoyées pour relecture par la QOp en même temps.

Tableau 29 : Détail de la partie « en cours d'implémentation » du board CAPA (A11, A13, A23, A27 et A44).

Enquêteurs	En cours d'implémentation										A clôturer à l'engagement			
	Délais initiaux										QOp	CAPA à relire	CAPA en cours de relecture	CAPA en reprise de commentaires
	M≥2			M+1			M			Report à Faire				
	Modification documentaire	Sensibilisation	Autre action	Modification documentaire	Sensibilisation	Autre action	Modification documentaire	Sensibilisation	Autre action					
Enq 1	A1	A2	A3	A9	A20		A15		A26		QOp 1	A24	A39	A40
Enq 2	A7	A23	A14	A22			A30	A4	A43					
Enq 3	A13	A8		A19			A44	A29		A18	QOp 2	A42	A37	A34
Enq 4	A6	A7	A11	A10	A17	A25	A21	A27				A28		
											QOp 3	A38	A33	A35
													A32	

**LEGENDE :**

- |                                                                                      |                                                                 |         |                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------|
|  Ax | CAPA x non engagée en clôture par l'enquêteur                   | QOp :   | membre de l'équipe qualité opérationnelle |
|  Ax | CAPA x engagée pour une clôture dans 2 semaines par l'enquêteur | Enq :   | enquêteur                                 |
|  Ax | CAPA x engagée en clôture la semaine suivante par l'enquêteur   | M :     | CAPA à clôturer pendant le mois en cours  |
|  Ax | CAPA x engagée à une clôture la semaine                         | M + 1 : | CAPA à clôturer le mois prochain          |
|                                                                                      |                                                                 | M ≥ 2 : | CAPA à clôturer dans 2 mois ou plus       |

Cette mise en œuvre permet de faire gagner du temps à l'enquêteur, qui ne devra gérer qu'une seule demande de modification du document (les démarches étant complexes pour modifier la documentation) et la QOp gagnera également du temps en ne vérifiant qu'une seule fois toutes les modifications du document, tout en validant simultanément les deux CAPA. Les couleurs des magnets, ainsi que leur positionnement au sein du tableau, permettent alors bien d'identifier les CAPA à prioriser afin de respecter les délais de traitement.

Pour conclure, le board de pilotage des CAPA reste efficace et pertinent en cas d'encours en événements augmenté.



### 6.3. Test du Board RE

Tableau 30 : Test du Board RE en cas d'encours élevé de RE.

#### BOARD DE PILOTAGE DES RE

Enquêteurs	En cours d'implémentation					A clôturer à l'engagement					
	Délais initiaux					QOP	RE à relire	RE en cours de relecture	RE en reprise de commentaires	Clôturées S	Clôtures S-1
	M≥3	M+2	M+1	M	Report à faire						
Enq 1	R1	R8		R34 R15		QOp <sub>1</sub>	R16	R29	R35		
Enq 2	R4 R9		R20	R32			R14	R21	R30		
Enq 3	R2	R5 R31		R10							
Enq 4	R3 R6		R11	R17	R7	QOp <sub>2</sub>	R33	R28	R24 R26	R36	
							R13		R27		
						QOp <sub>3</sub>		R22	R23		
							R12				R25
								R19	R18		

#### LEGENDE :

- Rx RE x non engagée en clôture dans les 2 semaines par l'enquêteur
- Rx RE x engagée en clôture la semaine suivante par l'enquêteur
- Rx RE x engagée en clôture la semaine en cours par l'enquêteur

QOp : membre de l'équipe qualité opérationnelle

Enq : enquêteur

M : RE à clôturer pendant le mois en cours

M +1 : RE à clôturer le mois prochain

M +2 : RE à clôturer d'ici 2 mois

M ≥3 : RE à clôturer dans 3 mois ou plus




Grâce à ce test du board RE, présenté en tableau 30, en situation de « surcharge », nous pouvons observer que, malgré un nombre de magnets importants, le board reste lisible et les magnets ne se superposent pas. Il est plus facile d'identifier si la RE est prise en charge par la QOp ou par l'enquêteur. Grâce aux couleurs de magnets, les RE étant engagées en clôture sur la semaine en cours sont facilement identifiables.

Le positionnement des magnets par date, du plus urgent vers le centre du tableau au moins urgent vers la gauche du tableau, permet d'identifier rapidement les RE urgentes à prioriser.

La colonne report permet de reporter, avant que la date de clôture prévue ne soit dépassée, les RE concernées. Ces RE sont alors facilement identifiables si la couleur du magnet ne concorde pas avec son emplacement. Par exemple, un magnet gris, c'est-à-dire une RE non prise en charge par l'enquêteur, ayant une date de clôture dans le mois en cours. Par exemple, comme présenté sur le tableau 31, R34 est de couleur rouge, c'est à dire engagée à une clôture dans la semaine, mais elle se trouve encore dans la partie « enquêteur » du board et non dans la partie « QOp ». Ainsi la QOp ne l'a pas encore relue et pourrait, lors de sa relecture, avoir besoin de plus d'informations ou d'actions, que l'enquêteur pourrait ne pas pouvoir réaliser en une semaine. Cette RE ne serait alors pas clôturée dans les temps prévus.

Tableau 31 : Détail du board RE (R17, R31, R33, R34).

M+2	M+1	M	Report à faire	QOp	RE à relire	RE en cours de relecture	RE en reprise de commentaires
R8		R34 R15					
	R20	R32		QOp 1	R16	R29	R35
R5 R31		R10			R14	R21	R30
	R11	R17	R7	QOp 2	R33		R24
					R13	R28	R26
				QOp 3			R27
					R12	R22	R23
						R19	R18

<b>LEGENDE :</b>		QOp : membre de l'équipe qualité opérationnelle
 Rx	RE x non engagée en clôture dans les 2 semaines par l'enquêteur	Enq : enquêteur
 Rx	RE x engagée en clôture la semaine suivante par l'enquêteur	M : RE à clôturer pendant le mois en cours
 Rx	RE x engagée en clôture la semaine en cours par l'enquêteur	M +1 : RE à clôturer le mois prochain
		M +2 : RE à clôturer d'ici 2 mois
		M ≥3 : RE à clôturer dans 3 mois ou plus

Il en va de même pour la R33 qui n'a pas encore été relue par la QOp.

La RE R31 nous permet de visualiser que l'enquêteur 3 prévoit de la clôturer d'ici 2 semaines alors qu'elle doit être clôturée dans 2 mois pour respecter les délais réglementaires. Ceci signifie que l'enquêteur a pris de l'avance sur la réalisation de cette RE, et qu'il diminue très fortement les risques que cette RE soit clôturée en retard au niveau réglementaire.

Prendre de l'avance pour la clôture des événements est donc une très bonne idée mais, dans un cas d'encours élevé comme dans cet exemple, la R31 ne serait pas à prioriser avant d'autres RE qui sont à risque d'être en retard. Cependant, on peut imaginer que l'enquêteur a pu réaliser R31 en clôturant une RE plus urgente, comme la R17 (voir tableau 32). En effet, il peut avoir questionné le même pool d'opérateurs concernant le sujet de la R17, gagnant ainsi du temps.

Tableau 32 : Détail de la partie « en cours d'implémentation » du board RE (R17 et R31).

Enquêteurs	Délais initiaux				
	M≥3	M+2	M+1	M	Report à faire
Enq 1	R1	R8		R34, R15	
Enq 2	R4, R9		R20	R32	
Enq 3	R2	R5, R31		R10	
Enq 4	R3, R6		R11	R17	R7

**LEGENDE :**

- Rx RE x non engagée en clôture dans les 2 semaines par l'enquêteur
- Rx RE x engagée en clôture la semaine suivante par l'enquêteur
- Rx RE x engagée en clôture la semaine en cours par l'enquêteur

- QOp : membre de l'équipe qualité opérationnelle
- Enq : enquêteur
- M : RE à clôturer pendant le mois en cours
- M +1 : RE à clôturer le mois prochain
- M +2 : RE à clôturer d'ici 2 mois
- M ≥3 : RE à clôturer dans 3 mois ou plus

Pour conclure, le board de pilotage de RE reste efficace et pertinent en cas d'encours en événements augmenté.

## CONCLUSION

La gestion des événements qualité est aujourd'hui au cœur des priorités des industries pharmaceutiques. En effet, une gestion efficace de ces événements engendre une bonne maîtrise des risques qualité, ce qui constitue un gage de confiance pour la sécurité des patients. De plus, cette bonne gestion permettra de libérer les lots rapidement dans un contexte de tension d'approvisionnement sur de nombreux médicaments en France.

C'est pourquoi les sites de production pharmaceutique se doivent de mettre en place un système de management de la qualité leur permettant de détecter, d'enregistrer, d'investiguer et de résoudre les non-conformités qui peuvent survenir tout au long du cycle de vie du médicament.

C'est dans ce système de management de la qualité que l'on constate l'importance de posséder des outils permettant le suivi des événements qualité. Ces outils comprennent notamment les supports de pilotage. Ces derniers doivent souvent faire l'objet d'améliorations, afin de mieux répondre aux besoins des équipes, ainsi qu'aux éventuelles modifications des processus de gestion des événements qualité.

Dans ce travail de thèse, deux exemples d'amélioration de supports de pilotage ont été décrits. Ces exemples se veulent transposables à toute industrie pharmaceutique qui souhaite modifier les supports de pilotage qu'elle utilise, qu'il s'agisse d'un support de suivi des événements qualité, d'un support de réalisation du passage de consignes entre équipes, ou d'un support de suivi de la revue des dossiers de lots par exemple.

Dans l'entreprise citée en exemple, la refonte des supports de pilotage a simplifié leur utilisation, les rendant plus pertinents et plus faciles à appréhender. Cette évolution s'est traduite par une diminution du nombre d'anomalies, de CAPA et de RE en cours. Grâce à l'implication des utilisateurs dans ce projet d'amélioration, la mise en place de ces nouveaux supports de pilotage a été un franc succès.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) Code de la santé publique – article L5111-1.
- (2) Code de la santé publique – article R5129.
- (3) Code de la santé publique – article L601.
- (4) PROCUREUR, G. Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie : La gestion des risques Qualité : Application aux risques de mélange (mix-up) de produits semi-finis sur un site de production pharmaceutique, Université de Lille, 2022.
- (5) AZIM, S. Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie : Le Process Analytical Technology (PAT), la nouvelle conception de la qualité dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique : Vers une nouvelle norme ? Université de Limoges, 2018.
- (6) Code de la santé publique – article L.5124-1.
- (7) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, 2023.
- (8) Définitions de l'ICH, site de l'ICH, accessible sur : [ICH Official web site : ICH](#), consulté le 23/09/2024.
- (9) SADOK, S. Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie : Gestion et prise en charge des réclamations clients sur un site de production de l'industrie pharmaceutique, Université de Lille, 2020.
- (10) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 1 – Système qualité pharmaceutique, 2023.
- (11) ISO 9000 :2015, 3.5.4, site internet iso.org, accessible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>, consulté le 23/09/2024.
- (12) ISO 9000 :2015, 3.5.3, site internet iso.org, accessible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>, consulté le 23/09/2024.
- (13) ISO 9000 :2015, 3.6.2, site internet iso.org, accessible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>, consulté le 23/09/2024.
- (14) ISO 9001 :2015, Site internet iso.org, accessible sur : <https://www.iso.org/fr/standard/62085.html>, consulté le 23/09/2024.
- (15) ISO 9004 :2018, Site internet iso.org, accessible sur : <https://www.iso.org/fr/standard/70397.html>, consulté le 23/09/2024.
- (16) ICH Q10, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, partie III « Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10) », 2023.

- (17) ICH Q10, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, partie III, paragraphe 3.2. « Les éléments du système qualité pharmaceutique », 2023.
- (18) ICH Q10, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, partie III, paragraphe 3.2.1. « Système de monitoring de la performance du procédé et de la qualité du produit. », 2023.
- (19) Code de la santé publique – article L5121-1, point 14.
- (20) Code de la santé publique – article L5121-1, point 6.
- (21) Les vaccins, « qu'est-ce qu'un vaccin ? », site de l'ANSM, accessible sur : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-vaccins/p/les-vaccins-2>, consulté le 23/09/2024.
- (22) Site internet de la « National Library of Medicine », accessible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8101018/>, consulté le 23/09/2024.
- (23) HACHE, M. Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie : Spécificités réglementaires des vaccins contre la grippe saisonnière et du changement annuel de souches, Université de Lille, 2022.
- (24) LOSENGO, L. Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie : le mirage de produits injectables et sa qualification, Université de Montpellier, 2020.
- (25) Pharmacovigilance, Site internet « sante.gouv.fr », accessible sur : [La pharmacovigilance, surveillance des médicaments \(sante.gouv.fr\)](http://sante.gouv.fr/la-pharmacovigilance-surveillance-des-medicaments), consulté le 17/09/2024.
- (26) Ligne Directrice 1, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, 2023.
- (27) Ligne Directrice 1, point 124, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, 2023.
- (28) Conditionnement, Site internet « sante.gouv.fr », accessible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/etiquetage-et-informations-sur-le-medicament-specialite-pharmaceutique#:~:text=Conditionnement,lequel%20est%20plac%C3%A9%20le%20m%C3%A9dicament>, consulté le 23/09/2024.
- (29) DOMINIQUE, A. Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie : Étiquetage et conditionnement du médicament : réglementation et enjeux pour le patient, Université de Lille, 2022.
- (30) Conditionnement, Site internet « sante.gouv.fr », accessible sur : [FAQ - La sérialisation en officine - Ministère de la Santé et de la Prévention \(sante.gouv.fr\)](http://sante.gouv.fr/faq-la-serialisation-en-officine), consulté le 23/09/2024.

- (31) FABBE-COSTES, N. et LEMAIR, C. Article publié dans la Revue Française de Gestion Industrielle, Vol. 20, N°3 : La traçabilité totale d'une supply chain : principes, obstacles et perspectives de mise en œuvre, 2001.
- (32) ISO 9000 :2015, 3.6.13, site internet iso.org, accessible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>, consulté le 17/09/2024.
- (33) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie I, Chapitre 4 : documentation, 2023.
- (34) LAGERSIE, B. Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie : Elaboration d'un dossier de lot dans l'industrie pharmaceutique, Université de Lille, 2019.
- (35) ISO 9000 :2015, 3.3.6., site internet iso.org, accessible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>, consulté le 23/09/2024.
- (36) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, Annexe 16 : « certification par une personne qualifiée et Libération des lots », 2023.
- (37) Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, article 114, site internet Eurlex, accessible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083>, consulté le 23/09/2024.
- (38) LESTOILLE, T. Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie : Spécificités d'un transfert industriel d'un vaccin dTpa à destination du marché américain : cas pratique du vaccin Boostrix® de GlaxoSmithKline, Université de Lille, 2023.
- (39) Procédure interne à l'entreprise, document confidentiel, 2022.
- (40) NEHARI, S. Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie : Gestion des déviations qualité en production pharmaceutique, un enjeu pour l'amélioration continue, Université de Rouen, 2021.
- (41) CHITRANONH, M. Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie : Gestion des anomalies au sein d'un bâtiment de production du vaccin, Université de Marseille, 2021.
- (42) ISO 9000 :2015, 3.12.1 et 3.12.2, site internet iso.org, accessible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>, consulté le 23/09/2024.
- (43) Logiciel iObeya®, site internet speechi, <https://www.speechi.net/fr/2019/10/23/iobeya-le-logiciel-de-management-visuel-qui-seduit-nos-clients/>, consulté le 23/09/2024.

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom** : Cadix  
**Prénom** : Audrey

**Titre de la thèse :**

Amélioration d'outils de gestion des événements qualité au sein des services de mirage et de conditionnement sur un site de production de vaccins.

**Mots-clés :**

Système de management de la qualité, processus de production, traitement des événements qualité, piloter, vaccins, mirage, conditionnement, supports de pilotage.

---

**Résumé :**

Afin de respecter les contraintes réglementaires qui leur sont imposées, les entreprises pharmaceutiques se doivent de posséder un **système de management de la qualité** fiable.

Cela inclut tout d'abord la mise en place d'un **processus de production** respectant les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité du médicament. De plus, l'entreprise doit posséder un système de **traitement des événements qualité** pouvant survenir pendant la production. Enfin, elle doit avoir mis en place une méthode pour **piloter** ces événements.

Ce travail de thèse illustre un exemple d'une entreprise spécialisée dans la production de **vaccins** qui, dans le but de commercialiser ses produits plus rapidement, cherche à réduire le temps de traitement des événements qualité.

Cette thèse vise à décrire le processus de production d'un vaccin, puis d'expliquer le processus de traitement des événements qualité survenus pendant les étapes de **mirage** et de **conditionnement** secondaire. Ensuite, à l'aide d'exemples, le fonctionnement des **supports de pilotage** de ces événements est détaillé et une méthode d'amélioration de ces outils est proposée.

---

**Membres du jury :**

**Présidente du jury** : Madame Anne GARAT, Maître de conférences et Praticien Hospitalier à l'UFR3S-Pharmacie

**Directrice de thèse** : Madame Mounira HAMOUDI, Maître de Conférences des Universités à l'UFR3S-Pharmacie

**Assesseurs** : Monsieur Bertan ÖNER, Pharmacien Assurance Qualité, NOVO NORDISK, Chartres

Madame Fanny DEFASQUE, Pharmacien, Responsable Assurance Qualité, BAXTER, Lille