



HAL
open science

La gestion des déviations qualité sur un site de production pharmaceutique

Catherine Soudant-Depelchin

► **To cite this version:**

Catherine Soudant-Depelchin. La gestion des déviations qualité sur un site de production pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00684872

HAL Id: dumas-00684872

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00684872>

Submitted on 3 Apr 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE ROUEN**

Année 2012

N°

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

SOUDANT-DEPELCHIN Catherine

Née le 19 Mars 1985 à Saint Saulve

Présentée et soutenue publiquement le 16 février 2012

**LA GESTION DES DEVIATIONS QUALITE
SUR UN SITE DE PRODUCTION
PHARMACEUTIQUE**

JURY

Président : Mr Philippe VERITE

Professeur de Chimie Analytique, UFR
Rouen

Membres : Mr Michel GUERBET

Professeur de Toxicologie, UFR Rouen

Mme Verohanitra RAVELOJAONA

Responsable Assurance Qualité Produits,
Sanofi, Le Trait

A mes proches,

Merci pour le soutien que vous m'avez apporté tout au long de mes études et lors de l'élaboration de cette thèse.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ANNEXES	5
ABBREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION.....	8
1. GESTION DE LA QUALITE SUR UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE	9
1.1. DEFINITION DE LA QUALITE	9
1.2. CONTEXTE REGLEMENTAIRE.....	10
1.2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication	10
1.2.2. International Conference on Harmonization	11
1.2.3. International Organization for Standardization].....	12
1.3. METHODOLOGIE DE LA GESTION D'UNE DEVIATION QUALITE	14
1.3.1. Conduite de l'investigation.....	15
1.3.2. Mise en place d'un plan d'action	16
1.3.3. Mesure de l'efficacité	17
1.4. OUTILS QUALITE	17
1.4.1. Questionnaire.....	18
1.4.2. QQQQCP.....	18
1.4.3. Diagramme de flux	19
1.4.4. Brainstorming	20
1.4.5. 5 Pourquoi.....	21
1.4.6. Méthode 5M – Ishikawa.....	21
1.4.7. Vote simple ou pondéré.....	23
1.4.8. Matrice de compatibilité.....	24
1.4.9. Analyse multicritère	24
1.4.10. Diagramme de Pareto.....	25
1.4.11. AMDEC	26
1.4.12. Outils statistiques	27
1.4.13. Résumé de l'utilisation des outils qualités.....	28

2. MISE EN ŒUVRE D'UN SYSTEME POUR OPTIMISER LA GESTION DES DEVIATIONS QUALITE	30
2.1. ETAT DES LIEUX DU SYSTEME EXISTANT	30
2.2. OBJECTIFS	32
2.3. DEROULEMENT DU PROJET.....	33
2.4. MISE EN PLACE DU NOUVEAU SYSTEME.....	37
<i>2.4.1. Définition du système</i>	<i>37</i>
<i>2.4.2. Utilisation du système</i>	<i>38</i>
<i>2.4.3. Comparaison des 2 systèmes</i>	<i>43</i>
<i>2.4.4. Evaluation de la déviation qualité.....</i>	<i>45</i>
2.5. BILAN.....	48
CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE	50
ANNEXES	52

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1

Principe général du management du risque qualité

Annexe 2

Exemple d'un barème de cotation pour l'AMDEC

Annexe 3

Définition et évaluation des déviations qualité définies dans le système d'amélioration

ABBREVIATIONS

AFSSA

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AFSSAPS

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMDEC

Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et leur Criticité

AMM

Autorisation de Mise sur le Marché

AQ

Assurance Qualité

BPF

Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA

Corrective Action Preventive Action

GMP

Good Manufacturing Practice (= Bonnes Pratiques de Fabrication)

ICH

International Conference on Harmonization (= Conférence Internationale d'Harmonisation)

ISO

International Organization for Standardization (= Organisation Internationale de Normalisation)

QOQCP

Qui Quoi Où Quand Comment Pourquoi

SMQ

Système de Management de la Qualité

INTRODUCTION

Du fait de sa visée thérapeutique, la production des médicaments est soumise à de nombreuses exigences, notamment en matière de qualité. Pour maîtriser cette qualité, l'industrie pharmaceutique se doit d'avoir un système d'assurance qualité performant qui permet de garantir l'efficacité et la sécurité des produits mis sur le marché.

En effet, l'assurance qualité a pour but de mener à bien les investigations liées à des déviations qualité. Ces investigations sont déterminantes pour découvrir les problèmes à l'origine des déviations et pour apporter les solutions nécessaires afin d'éviter leurs récurrences et ainsi sécuriser les produits. Lors du déroulement de ces investigations, l'utilisation d'outils qualité référencés apporte une aide pour prioriser ces investigations et pour permettre leurs résolutions.

Cette thèse s'articule en 2 parties. La première partie présente comment se déroule la gestion des déviations qualité et les moyens mis en œuvre pour permettre la résolution de ces déviations grâce à l'utilisation d'un ou plusieurs outils qualité. La seconde partie détaille le déroulement d'un projet d'amélioration continue dont le but est d'optimiser la gestion des déviations qualité.

1. GESTION DE LA QUALITE SUR UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

1.1. DEFINITION DE LA QUALITE [1]

"Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service lui conférant l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites".

Norme NF X 50-120

Cette définition fait référence aux "besoins exprimés" c'est-à-dire à la notion de satisfaction des besoins du client mais aussi aux "besoins implicites" correspondant à la conformité du produit ou du service. En effet, le client définit la qualité de manière plutôt subjective, c'est pourquoi l'entreprise doit la traduire de manière plus objective. La qualité dans l'entreprise a pour objectif la conformité du produit ou du service à des spécifications. Au sein d'une industrie pharmaceutique, c'est au service Assurance Qualité de veiller à la bonne application des normes et des référentiels.

La qualité d'un produit ou d'un service dépend de 4 étapes :

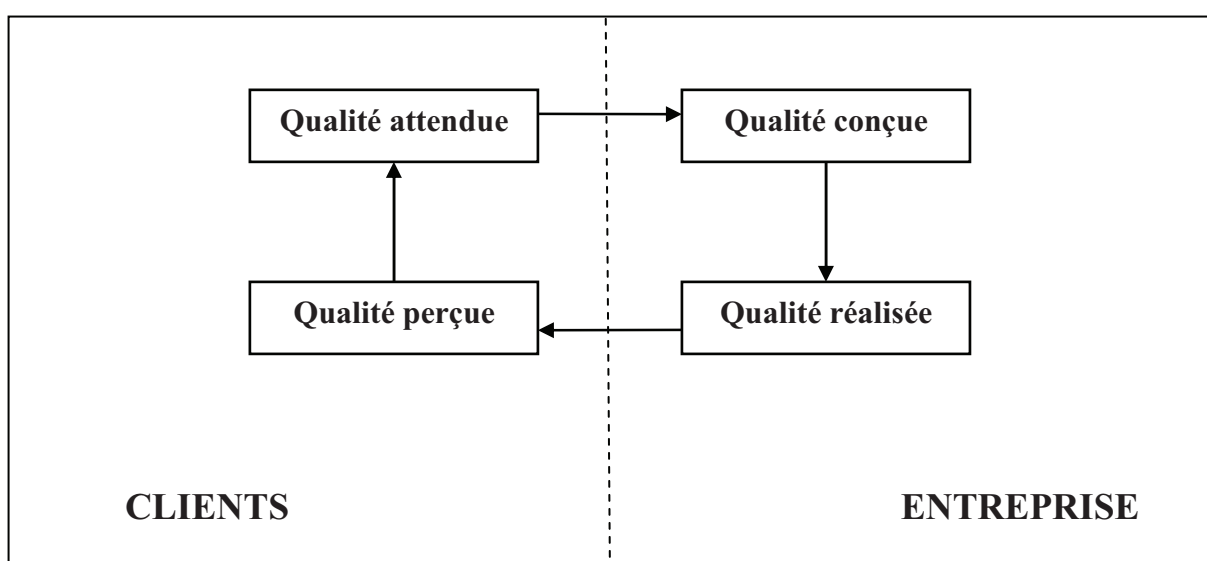


Figure 1 : Adéquation entre les exigences clients / entreprise

1.2. CONTEXTE REGLEMENTAIRE

Pour être commercialisée, les médicaments doivent faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par les autorités compétentes. Le détenteur de cette AMM doit fabriquer un produit adapté à l'usage et ne devant pas exposer un patient à un risque remettant en cause la sécurité, la qualité ou à l'efficacité du produit.

En effet, la fabrication, l'importation, l'exportation ou la distribution de médicaments se fait dans le cadre d'un établissement pharmaceutique. En France, leur ouverture est autorisée par l'AFSSAPS s'il s'agit de médicaments à usage humain et par l'AFSSA dans le cadre des médicaments vétérinaires.

1.2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication [2]

Afin de garantir un produit de qualité, les établissements autorisés doivent produire des médicaments selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Mises en place en France en 1978, les BPF sont la traduction de leur équivalent américain, les Good Manufacturing Practice (GMP). Les BPF sont rattachées au Code de la santé publique et donnent les directives à suivre pour garantir la qualité du produit.

Constitué de 9 chapitres, ce texte opposable rassemble toutes les exigences qui doivent être appliquées par les industries pharmaceutiques :

- Gestion de la Qualité
- Personnel
- Locaux et matériels
- Documentation
- Production
- Contrôle de la Qualité
- Fabrication et Analyse en sous-traitance

- Réclamations et rappels de médicaments
- Auto-inspections

A chaque nouvelle version, des annexes sont progressivement ajoutées. Actuellement, c'est la version N° 2011/8 bis paru au Bulletin officiel en juillet 2011 qui est en vigueur.

1.2.2. International Conference on Harmonization [3,4]

Le processus ICH est né en avril 1990 à l'occasion d'une réunion entre autorités compétentes et représentants de l'industrie venant de l'Union européenne, du Japon et des Etats-Unis. C'est un processus d'harmonisation internationale des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain pour obtenir des médicaments de bonne qualité, avec des niveaux de sécurité et d'efficacité satisfaisants, enregistrés de la façon la plus efficace possible et à des coûts raisonnables.

Pour y répondre, l'ICH est divisé en 4 grandes thématiques :

- Quality Guidelines (= Exigences de Qualité)
- Safety Guidelines (= Exigences de Sécurité)
- Efficacy Guidelines (= Exigences d'Efficacité)
- Multidisciplinary Guidelines (=Exigences Multidisciplinaires)

Les derniers travaux en cours dans le domaine de la qualité sont détaillés dans l'ICH Q10 "Pharmaceutical Quality System" qui est un document relatif aux systèmes de gestion de la qualité. Basé sur la norme ISO 9001 version 2000, il décrit un modèle de système de gestion de la qualité devant être mis en place tout au long du cycle de vie d'un produit. L'ICH Q10 doit aussi permettre la mise en œuvre efficace des systèmes de gestion des risques qualité dont un modèle est décrit dans l'ICH Q9 "Quality Risk Management".

1.2.3. International Organization for Standardization [5,6]

L'ISO a pour traduction française "Organisation Internationale de Normalisation". Il s'agit d'une organisation non gouvernementale dont l'objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant aux secteurs industriels, techniques et économiques.

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les séries ISO 9000:2000 et ISO 9000:2008. Il s'agit des normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004.

- ***ISO 9000 "Systèmes de Management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire"***

Cette norme définit le vocabulaire utilisé dans la norme ISO 9001 mais surtout les 8 principes qui sous-tendent le management de la qualité.

1. L'orientation client
2. Le leadership
3. L'implication du personnel
4. L'approche processus
5. Le management par approche système
6. L'amélioration continue
7. L'approche factuelle pour la prise de décision
8. Les relations mutuellement bénéficiaires avec les fournisseurs

- ***ISO 9001 "Systèmes de management de la qualité – Exigences"***

Seule norme à pouvoir être utilisée à des fins de certification, elle fournit un ensemble d'exigences normalisées pour un SMQ. Elle définit comment établir, documenter et maintenir un système de management de la qualité efficace.

- **ISO 9004 "Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances"**

Cette norme décrit les éléments constitutifs d'un système de management de la qualité et fournit les lignes directrices de la démarche à mettre en œuvre permettant aux entreprises de réaliser des performances durables.

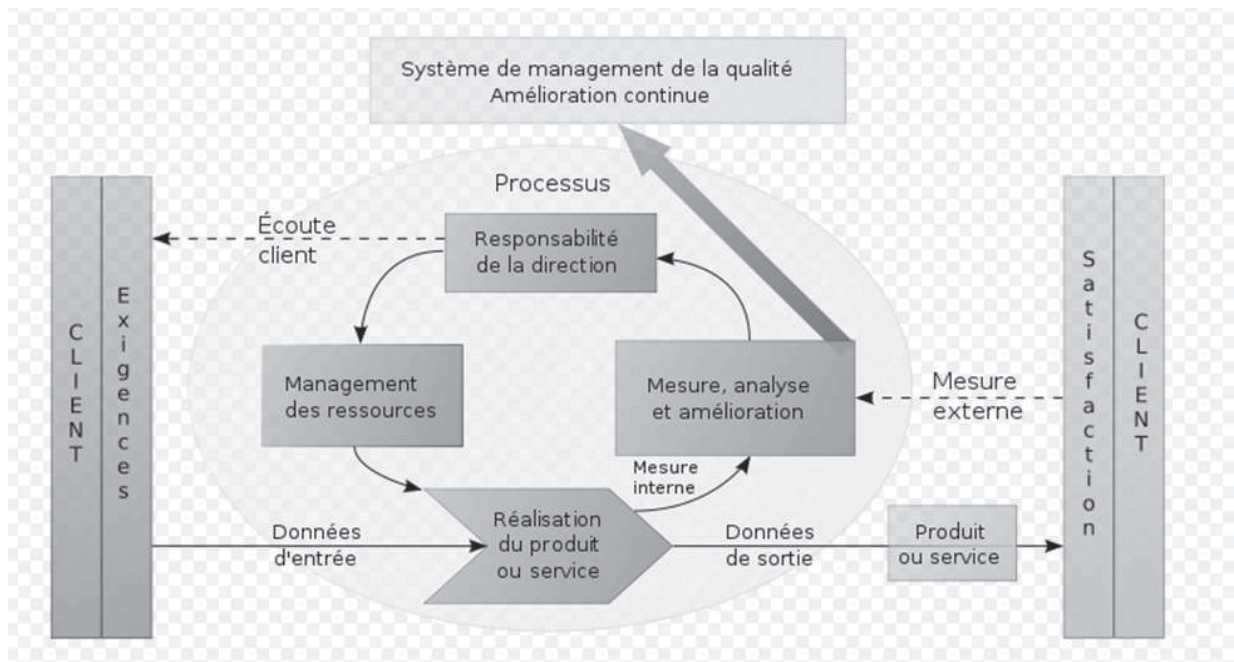


Figure 2 : Schéma d'un système de management de la qualité

La mise en place d'une démarche de management de la qualité a pour but d'atteindre certains enjeux :

- Enjeux économiques : fidélisation des clients, accroissement des parts de marché, réduction des coûts de non-qualité, conservation de connaissances et des pratiques d'entreprise, intégration plus efficace des nouveaux collaborateurs
- Enjeux commerciaux : se distinguer des concurrents, conquérir et maintenir des gros marchés
- Enjeux humains et techniques : formation du personnel, intégration des nouveaux collaborateurs, opportunité pour "réveiller" l'entreprise
- Autre enjeu possible : répondre à la réglementation en vigueur

1.3. METHODOLOGIE DE LA GESTION D'UNE DEVIATION

QUALITE [7,8]

Une déviation est une survenue constatée au cours des opérations de fabrication, de contrôle ou de maintenance.

Il peut s'agir, d'une part, de déviations internes comme les déviations qualité internes à proprement parler ou toute remarque issue d'audits internes. D'autre part, on distingue les déviations externes qui concernent les réclamations ou toute remarque issue des inspections des autorités.

Parmi l'ensemble des déviations enregistrées sur un site, les déviations qualité sont, en général, les plus courantes.

Une déviation qualité est un écart imprévu d'une procédure ou d'un document écrit, pendant une étape de fabrication ou de contrôle. Il peut s'agir aussi d'une non-conformité à des spécifications approuvées ou toute défaillance de systèmes relatifs aux BPF. Les déviations sont évaluées selon l'écart à la conformité et / ou au risque qu'elles présentent pour la santé du patient et / ou les exigences des autorités réglementaires.

La gestion d'une déviation se fait en plusieurs étapes :

- Identifier le problème
- Recherche des causes à l'origine du problème
- Recherche des solutions possibles du problème
- Choix de la solution la plus adaptée
- Mise en œuvre de la solution
- Mesure de l'efficacité de la solution

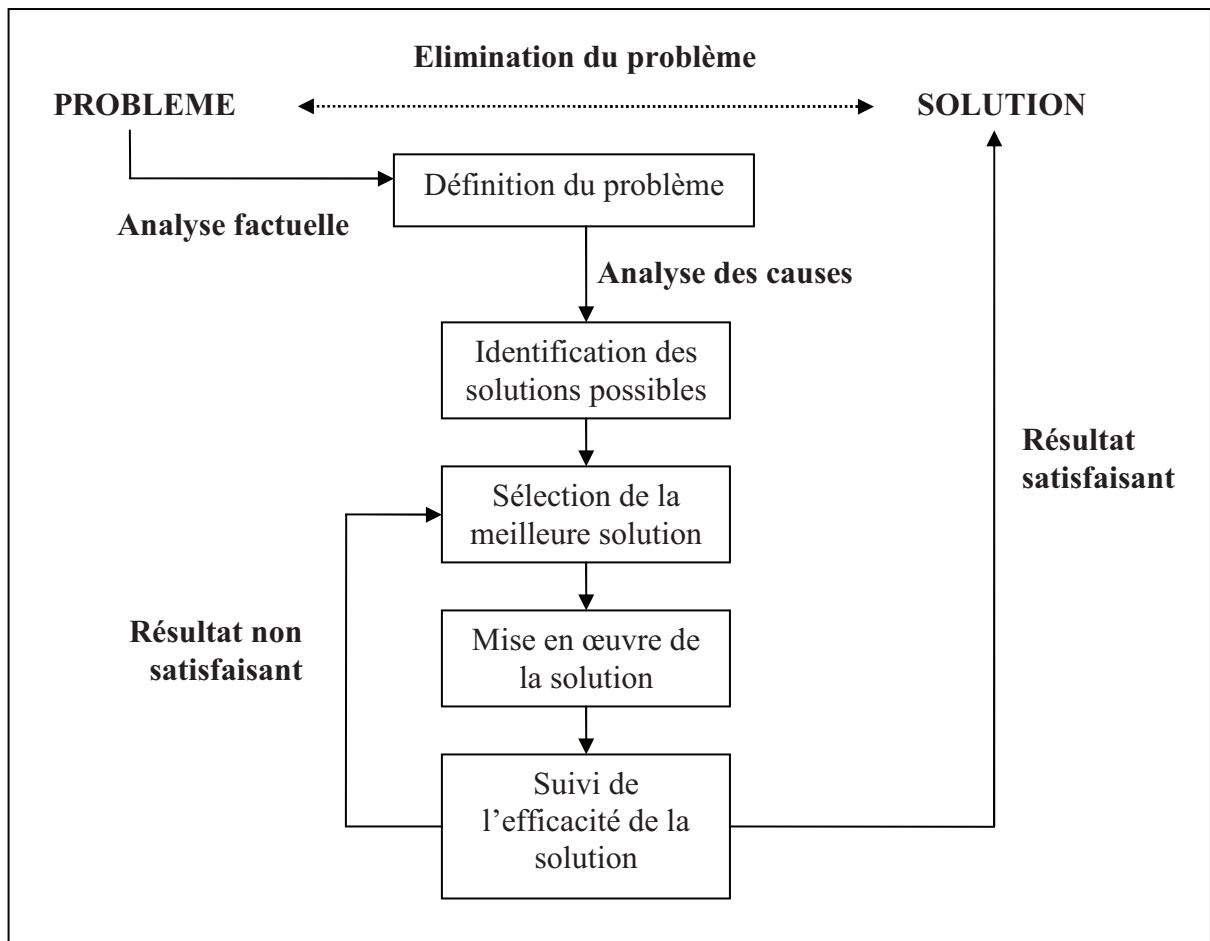


Figure 3 : Schéma de la méthode de résolution de problème

1.3.1. Conduite de l'investigation

L'investigation est une enquête suivie pour délimiter la déviation relevée et déterminer les causes premières.

Tout d'abord, pour clairement identifier le problème il convient d'avoir le recueil des faits qui permet de décrire le problème. Il doit être réalisé avant de qualifier la déviation.

Ensuite, vient la recherche de la cause racine ou cause première. La cause première est l'ensemble des facteurs qui ont contribué à créer le fait générateur de la déviation qualité et le résultat indésirable qui en a suivi. Si cette cause était éliminée ou modifiée, cela aurait prévenu le résultat indésirable. Pour cela, il convient de lister toutes les causes possibles.

Puis vient l'étape qui permet d'éliminer les causes pour lesquelles il y a la preuve que celles-ci ne peuvent pas être retenues : vérification des documents de traçabilité, réalisation de tests (auto-contrôle d'appareils, contrôles sur le produit) et / ou interviews de personnes. Ne sont retenues que les causes probables qui doivent être approfondies pour trouver la cause racine.

Enfin, il y a l'évaluation des impacts : il faut déterminer le périmètre de la déviation c'est-à-dire son importance sur le produit et / ou le système impacté, sa récurrence, les risques pour le patient, les conséquences réglementaires et les effets sur l'organisation du service.

1.3.2. Mise en place d'un plan d'action

Le traitement de la déviation est certes utile puisqu'il permet d'évaluer l'impact sur le produit et de mettre en place des actions immédiates qui sont des actions prises rapidement pour sécuriser un produit. Néanmoins, ce traitement n'est pas nécessairement suffisant et il faut parfois agir plus en profondeur en mettant en place un plan d'action. Le plan d'action correspond à l'ensemble des CAPAs liées à une déviation et qui sont mises en place.

Il existe différents niveaux d'actions pour les CAPAs :

- ***une correction*** : action prise pour éliminer une non conformité détectée
- ***une action corrective*** : action prise pour éliminer la cause d'une non conformité détectée ou une situation indésirable pour prévenir sa récurrence
- ***une action préventive*** : action prise pour éliminer la cause d'une non conformité potentielle ou une situation potentiellement indésirable pour prévenir son occurrence

La recherche de CAPAs est fonction du niveau de la déviation, de l'existence d'actions similaires, des ressources et des difficultés de réalisation.

1.3.3. Mesure de l'efficacité

Une revue d'efficacité est une étude portant sur l'efficacité des actions correctives et préventives implémentées pour éviter la récurrence d'une déviation. La revue d'efficacité nécessite l'identification, la mise en place et le suivi de paramètres permettant de mesurer cette efficacité.

1.4. OUTILS QUALITE [9,10,11]

Les démarches d'amélioration de la qualité existent de longue date dans les industries pharmaceutiques. La plupart du temps, les professionnels trouvent de façon naturelle des solutions faciles à appliquer à un problème donné sans recourir à des outils spécifiques. Cependant, il s'avère que la résolution de certains problèmes, ponctuels ou récurrents, ou encore la réponse à certaines exigences de qualité peuvent être difficile à obtenir. Il s'avère alors utile de se référer à des outils référencés. Compte tenu de leur diversité, il est difficile de les maîtriser de façon exhaustive et de réaliser le choix le plus approprié à chaque situation. Une bonne connaissance de leur apport et de leur utilisation est nécessaire pour mener à bien une démarche d'amélioration de la qualité.

La sélection des outils listés ci-dessous est réalisée selon ceux qui sont les plus connus et les plus utilisés dans les industries pharmaceutiques.

1.4.1. Questionnaire

Le questionnaire est l'un des outils de base de la qualité. Il permet la collecte "sur le terrain" de toutes les informations nécessaires pour l'exploitation simple et rapide de celles-ci. C'est un outil de diagnostic qui est élaboré en fonction du but recherché : recueil de données ou enquête.

Les questions ne doivent pas être ambiguës, la réponse attendue est :

- Une affirmation / une négation
- Une valeur, une observation
- Un choix parmi plusieurs propositions

1.4.2. QQQQCP

Le QQQQCP est une technique de structuration de l'information qui permet de cerner le plus complètement possible un problème donné sur la base des questions Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ?

Cet acronyme correspond aux initiales des questions auxquelles on doit répondre :

- **Qui ?**
Qui a constaté le problème ?
Qui fait quoi ?
Qui est concerné ?
- **Quoi ?**
De quoi s'agit-il ?
Qu'a-t-on observé ?
- **Où ?**
Où cela s'est-il produit (localisation géographique) ?
Sur quel équipement ?
A quelle place dans le processus ?
- **Quand ?**
Quand le problème a-t-il été découvert ?
Depuis quand y a-t-il ce problème ?

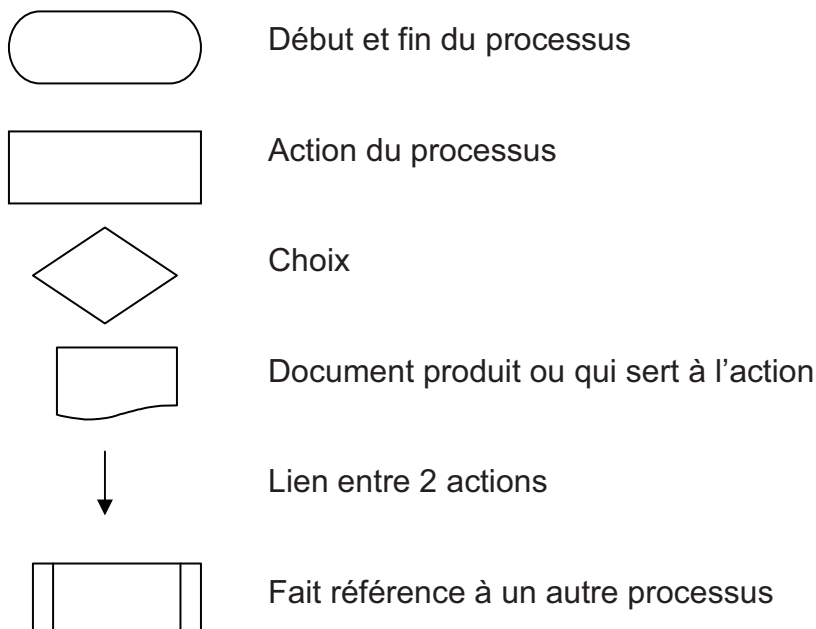
- **Comment ?** Comment s'est produit le problème ?
Avec quoi ?
- **Pourquoi ?** Dans quel but ?

Une variation de cette méthode existe, le QQQCCP qui inclut une autre question : "Combien ?" qui fait référence à l'importance du problème.

1.4.3. Diagramme de flux

Aussi nommé cartographie procédé ou logigramme, l'objectif de cette méthode est de représenter le procédé de façon simple, claire et adaptée au niveau de détails strictement nécessaire. La représentation s'appuie sur les étapes fonctionnelles reliées entre elles par une seule flèche et auxquelles il faut indiquer les limites du procédé : début et fin.

Chaque étape est représentée par un symbole :



Ensuite, il faut vérifier le flux défini :

- Le processus décrit correspond au processus prédéfini ?
- Le processus décrit est le processus utilisé en routine ?
- Ne pas oublier les références : titre, date, rédacteur

Le découpage du procédé en étapes :

- Facilite la vision globale du procédé et sa communication
- Permet la formation des utilisateurs en incorporant des informations clés

1.4.4. Brainstorming

Aussi nommé remue-méninges, le brainstorming est une méthode collective de recueil d'idées sur un problème donné afin de faciliter la recherche des causes et / ou des solutions. C'est l'expression par un groupe de personnes d'un maximum d'idées ou d'opinions sur un sujet donné.

- ***Etape 1 : Organisation :***

Tout d'abord, il faut constituer un groupe composé d'un animateur et de participants, ne dépassant pas une dizaine de membres. L'animateur définit et présente précisément le sujet pour lever toute ambiguïté et se consacrer à celui-ci.

- ***Etape 2 : Réalisation :***

Cette étape correspond à la collecte des idées, des réflexions ou des commentaires.

Il existe deux approches possibles :

- Approche 1 : échange verbal, l'animateur écrit sur le tableau / écrit sur un post-it pour faciliter l'étape 3
- Approche 2 : chaque participant écrit ses idées en quelques minutes sur un post-it en un minimum de mots et en mettant un post-it par idée

- ***Etape 3 : Exploitation :***

Le but est de regrouper et analyser les idées émises au cours de la séance. L'exploitation des idées peut se faire par thèmes émergents de la discussion ou bien

par thèmes prédéterminés (approche 5M : Main d'œuvre, Matériels, Milieu, Matières, Méthodes).

1.4.5. 5 Pourquoi

Cet outil permet d'aller plus loin dans la recherche des causes d'une déviation et trouver la cause racine à l'origine du problème. Cette méthode se base sur la répétition de la question "Pourquoi" 5 fois.

Le brainstorming ou la méthode 5M ont permis de lister les causes possibles pour un problème. Les causes les plus probables vont être sélectionnées et testées sur le terrain. On vérifie ainsi qu'elles sont bien à l'origine du problème.

A partir de la cause réelle validée, le groupe de travail essaye de "remonter" à la cause racine en se posant la question "Pourquoi cette cause à l'origine du problème est-elle apparue ?" En théorie cette question devrait être posée 5 fois mais en pratique 2 ou 3 fois suffisent.

1.4.6. Méthode 5M – Ishikawa

La méthode 5M est un outil créé et diffusé par Ishikawa, ingénieur japonais à l'origine des cercles de qualité. Appelée aussi diagramme en arêtes de poisson ou diagramme cause-effet, elle permet :

- D'identifier les multiples causes possibles pour un problème
- De hiérarchiser et d'organiser les causes

Ces causes sont regroupées par famille autour des 5M :

- **Main d'œuvre** : exécutants, services
- **Matériels** : équipements, machines, locaux

- **Milieu** : environnement physique et humain, condition de travail, aspect relationnel
- **Matières** : consommables, éléments à transformer dans le processus
- **Méthodes** : correspond à la façon de faire (instructions, procédures)

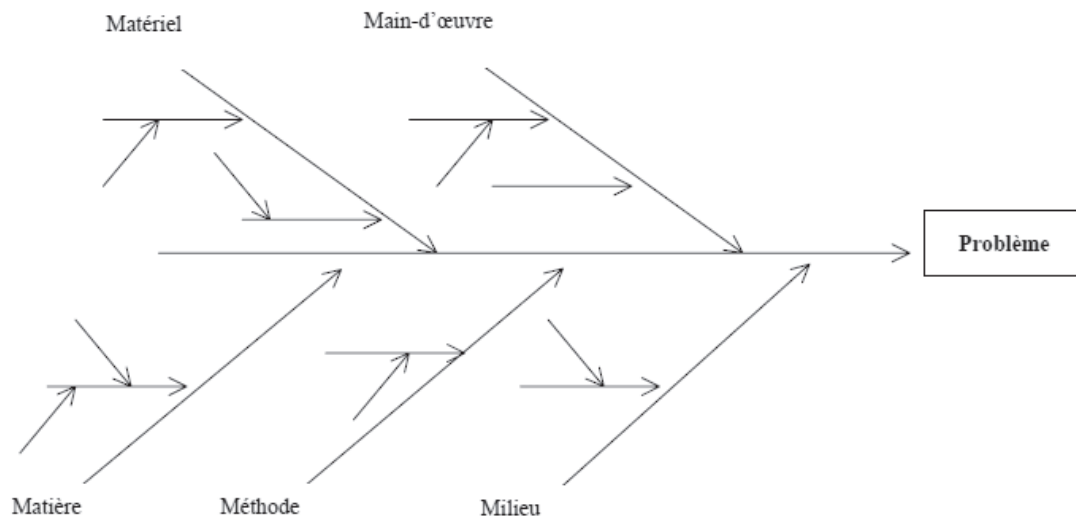


Figure 4 : Schéma d'un diagramme d'Ishikawa

A partir du problème observé (tête du poisson), elle permet de répondre à la question : quelles peuvent en être les causes ? Chaque réponse est ajoutée au diagramme selon le domaine concerné (arêtes du poisson). Pour chaque domaine, on peut identifier les sous-domaines correspondants au niveau de détail :

- Ligne centrale : effet
- Arêtes : cause principale
- Extensions : détails sur la cause

Cette méthode s'est développée en incluant d'autres critères : on parle de méthode 6M pour inclure la Monnaie et de méthode 7M pour le Management.

1.4.7. Vote simple ou pondéré

Le vote permet de déterminer l'ordre de priorité dans le traitement de dysfonctionnements ou le choix d'une solution à apporter par rapport à un problème donné.

Il existe 2 formes de votes:

- **vote simple** : une voix par participant

- **vote pondéré** : chacun vote individuellement en attribuant 3 points pour l'élément le plus important, 2 points pour celui qui vient en 2^{ème} position et 1 point pour la 3^{ème} proposition
 - 1^{ère} variante : chaque participant dispose d'autant de points qu'il y a de solutions plus un et il les attribue à son gré
 - 2^{ème} variante : chaque participant dispose de 15 points qu'il répartit à son gré sur une ou plusieurs idées

Le vote pondéré permet de mettre plus facilement en évidence la solution que le vote simple car elle est plus discriminante et donc exacerbe les différences.

Le traitement est fait sous la forme d'une matrice à 2 entrées (problèmes ou solutions / participants).

Sujets	Participant 1	Participant 2	Participant 3	Participant 4	Total des points	Ordre de priorité
A						
B						
C						
D						
E						

La solution retenue sera celle qui aura obtenue le plus de points.

1.4.8. Matrice de compatibilité

C'est un outil d'aide à la prise de décision en s'appuyant systématiquement sur des critères de choix. Il peut s'agir de la sélection d'un problème, d'une solution ou d'une action à entreprendre. Lorsque l'une des solutions est compatible avec le plus grand nombre de critères, celle-ci est considérée comme optimale.

Il est nécessaire de construire un tableau à double entrée avec :

- la liste des problèmes, solutions ou actions à comparer
- la liste des critères de choix

Solutions Critères	S1	S2	S3	S4	S5
C1					
C2					
C3					

On porte alors dans chaque case une évaluation :

- + en cas de compatibilité avec le critère
- - en cas d'incompatibilité avec le critère
- ? si impossibilité de décider ou si une étude plus approfondie est nécessaire

1.4.9. Analyse multicritère

L'analyse multicritère a pour but de choisir, parmi plusieurs solutions, la solution optimale en se basant sur des critères de choix pondérés. Elle permet d'accéder à un choix plus objectif que les méthodes précédentes.

L'analyse se présente sous forme d'un tableau "solutions x critères" : la solution optimale est celle qui obtient la note pondérée la plus élevée.

Tout d'abord, il faut identifier toutes les solutions possibles ainsi que les critères de choix, ce sur quoi l'on va s'appuyer pour faire le choix. Ensuite, il faut pondérer chaque critère par un coefficient en fonction de l'importance relative que l'on souhaite lui donner dans le choix. On peut, par exemple, attribuer à chaque critère un coefficient compris entre 1 et 3. Puis, on établit le tableau "solutions x critères" et on note les solutions vis-à-vis de chaque critère (note entre 0 et 5). Enfin, on multiplie chaque note par le coefficient de pondération correspondant et on obtient les totaux pour décider du choix de la solution.

	Critère 1	Critère 2	Critère 3	Critère 4	Critère 5	Total	Priorités
Pondération des critères							
Proposition 1							
Proposition 2							
Proposition 3							
Proposition 4							
Proposition 5							
Proposition 6							

Figure 5 : Schéma d'un diagramme multicritère

1.4.10. Diagramme de Pareto

Issu des analyses de l'économiste Vilfredo Pareto, cet outil est une représentation graphique de l'ensemble des causes liées à une même déviation afin de faire apparaître les causes les plus importantes. Il s'appuie sur la loi empirique des 80/20 : environ 20% des causes expliquent 80% du problème.

Son objectif est de hiérarchiser et de visualiser l'importance relative des différentes causes liées à une déviation pour les classer par ordre décroissant d'importance.

Il permet de faire un choix de priorités sur l'action à entreprendre pour résoudre le problème apparu sur un produit ou un procédé.

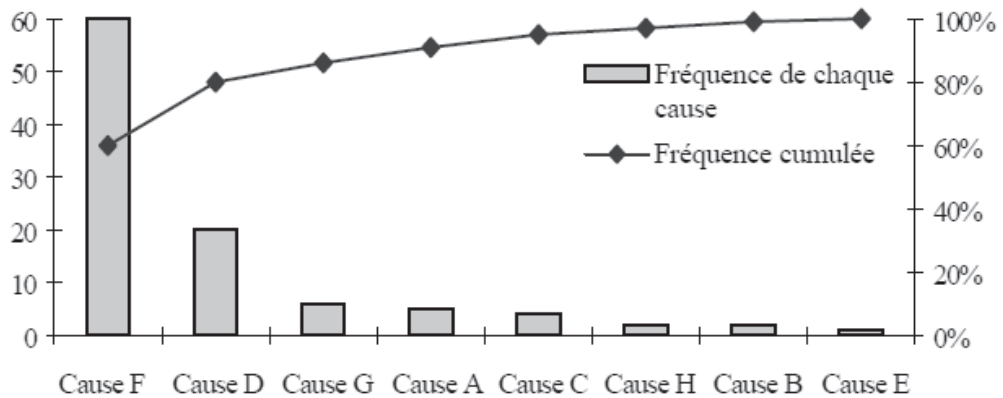


Figure 6 : Schéma d'un diagramme de Pareto

1.4.11. AMDEC [12,13]

L'AMDEC signifie Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et leur Criticité. Cette méthode permet d'analyser un procédé pour identifier les potentiels modes de défaillance, leurs effets potentiels, leur criticité en fonction de leur occurrence et de la possibilité de leur détection. Elle permet de définir et prioriser les actions pour accepter, réduire ou contrôler les risques :

- Identifier les défaillances, leurs effets et leurs causes
- Identifier les moyens de contrôle
- Calculer la criticité de ces défaillances selon les tables de cotation et la formule Gravité (de l'effet) X Occurrence X Détection = Criticité

L'AMDEC permet de hiérarchiser et prioriser les risques selon la criticité ainsi que de déterminer et planifier les actions correctives et préventives.

La méthodologie de l'AMDEC se décompose en plusieurs étapes :

- **La préparation** : pour définir le sujet et former un groupe de travail
- **L'analyse des défaillances** : où l'on identifie tous les modes de défaillances potentielles

- **L'évaluation des défaillances** : qui correspond à la pondération des défaillances potentielles. Pour cela, on détermine 3 critères :
 - La gravité G
 - La probabilité d'occurrence O
 - La probabilité de non détection D

La cotation de chaque critère est généralement réalisée entre 0 et 5. Le produit des 3 notes précédentes permet d'obtenir la criticité.

- **La définition du seuil de criticité** : qui correspond à la valeur de criticité pour lequel le risque est acceptable et pour lequel la recherche d'actions correctives est nécessaire
- **La mise en place des actions correctives** : permet de définir un plan d'action pour réduire la valeur de la criticité sur les défaillances où le niveau de risque est jugé inacceptable

Enfin, il faut reprendre l'analyse à la première étape après le plan d'action qui a modifié le processus afin de réévaluer le risque pour ne pas en créer de plus importants que ceux qui ont été supprimés.

Processus : étapes	Défaillance des étapes élémentaires	Causes de défaillance	Effets des défaillances	G	O	D	Criticité : G x O x D	Action corrective

Figure 7 : Exemple de synthèse de l'application de l'AMDEC à un processus

1.4.12. Outils statistiques

Les outils statistiques sont utilisés tout au long du processus d'analyse pour détecter un changement dans un procédé ou un produit ou évaluer l'impact d'un changement volontaire ou non.

Les informations sont analysées selon le but recherché :

- Prioriser les causes ou le domaine d'investigation
- Détecter ou prévoir les défaillances par l'analyse a posteriori et / ou en cours
- Identifier les paramètres critiques
- Vérifier un réglage ou contrôler la conformité d'une production
- Vérifier l'efficacité d'une mesure corrective

1.4.13. Résumé de l'utilisation des outils qualités

Ces outils qualité peuvent être utilisés à différentes étapes de la résolution de la déviation.

Etapes Outils	Identifier le problème	Recherche des causes	Recherche des solutions	Choix de la solution	Mise en œuvre de la solution	Efficacité de la solution
Questionnaire	X	X				
QOQCP	X					
Diagramme de flux		X				
Brainstorming	X	X	X			
5 Pourquoi		X	X			
Méthode 5M - Ishikawa		X	X			
Vote simple ou pondéré				X		
Matrice de compatibilité				X		
Analyse multicritère				X		
Diagramme de Pareto	X	X				X
AMDEC				X		X
Outils statistiques		X	X	X		X

Figure 8 : Utilisation des outils qualité

2. MISE EN ŒUVRE D'UN SYSTEME POUR OPTIMISER LA GESTION DES DEVIATIONS QUALITE [14,15,16]

2.1. ETAT DES LIEUX DU SYSTEME EXISTANT

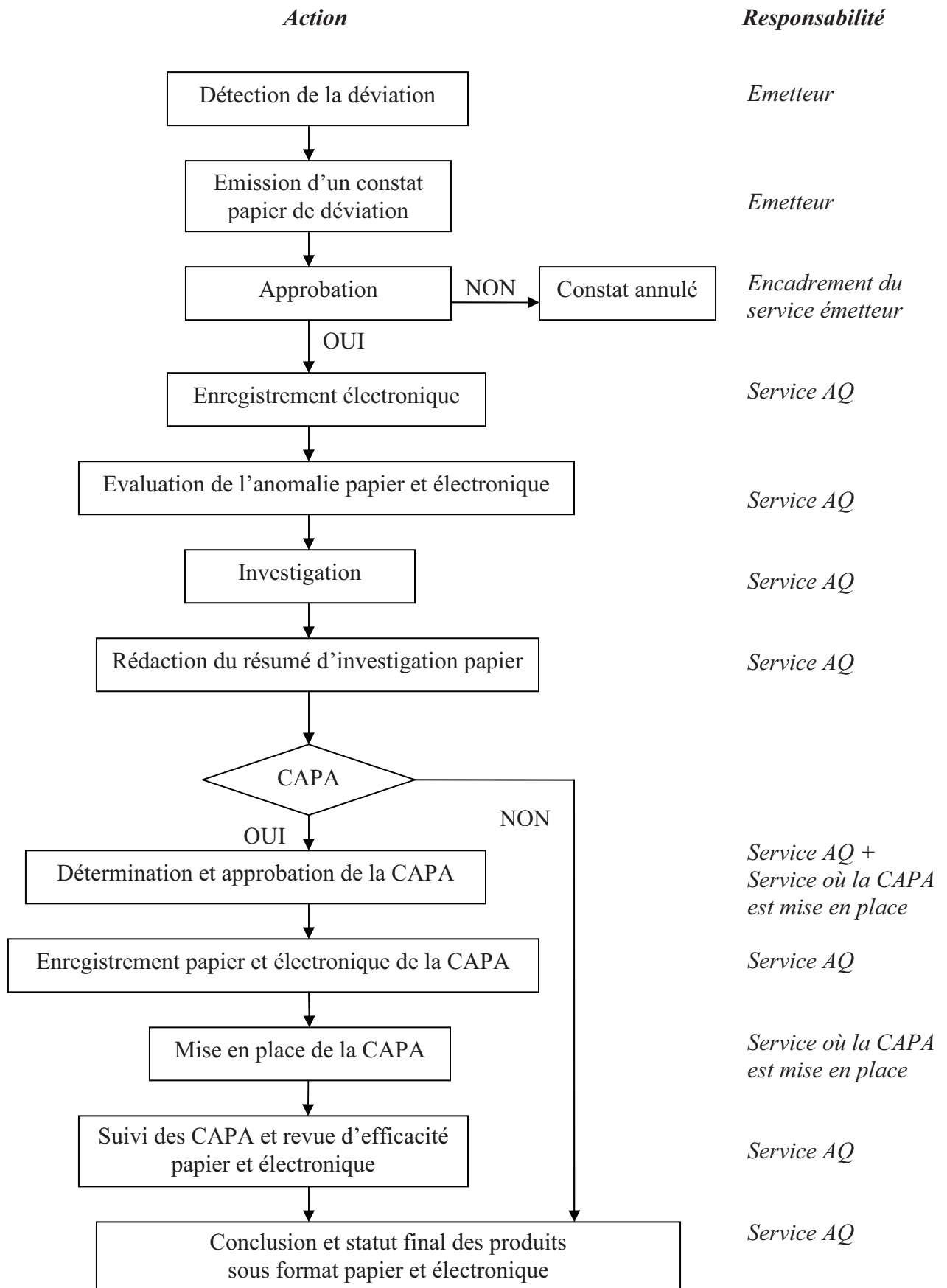
La gestion déviations qualité et de leurs plans d'actions sont suivis de façon disparates sur le site de production pharmaceutique. En effet, selon le secteur qui est en charge de ces déviations, la méthodologie de gestion de celles-ci peut être différente : la prise en charge peut être soit papier soit électronique ou une association des 2.

Ceci entraîne un défaut de coordination, des lenteurs dans les réponses, retarde l'implémentation des plans d'action et rend l'analyse des tendances difficile.

Une étude approfondie des processus existants de gestion des déviations qualité internes et des CAPAs associées est nécessaire pour mettre en place une stratégie d'amélioration de ces processus.

Cette étude se base sur l'analyse des procédures de gestion des déviations qualité et des CAPAs qui est en vigueur sur le site. C'est le département Assurance Qualité qui est en charge de la gestion de ces déviations c'est-à-dire :

- L'évaluation de la déviation
- L'enregistrement
- Le traitement, l'investigation et la résolution
- La détermination, le suivi et la vérification de l'efficacité des actions correctives et préventives
- Le verdict final pour le devenir du ou des produits concernés



A l'issue de cette étude un groupe de discussion pluridisciplinaire est formé pour déterminer un projet d'amélioration de ce processus et les ressources nécessaires, à la fois humaine et financière, pour la mise en place de celui-ci. Une planification du projet est élaborée pour permettre de répertorier les diverses actions à entreprendre.

2.2. OBJECTIFS

Le périmètre du projet consiste à implémenter sur le site de production pharmaceutique un système entièrement informatisé gérant les processus pour les déviations avec impact qualité. Ce système est basé sur les besoins définis par les directions qualité.

Les principaux objectifs sont de :

- Optimiser et sécuriser la gestion et le suivi :
 - des déviations qualité
 - des investigations AQ associées
 - de la mise en place des actions correctives et préventives
- Permettre un retour d'expérience efficace par une gestion harmonisée de ces processus

Les bénéfices attendus sur le site de production avec l'utilisation de ce nouveau système sont:

- L'harmonisation des méthodes de travail: utilisation d'un outil commun à l'ensemble du site
- Un gain de temps majeur car il y a qu'une seule source d'information et une mise à jour instantanée pour tous les acteurs
- Une meilleure efficacité avec notifications et informations en temps réel
- Une transparence accrue par le partage des données sur le site ou un secteur défini

- Un travail d'équipe plus efficace puisque tous les acteurs du traitement de la déviation suivent facilement les progrès de l'investigation et des CAPAs
- Une réactivité améliorée avec le travail en réseau par un processus clair et simplifié
- Une relance automatique pour s'assurer que le système répond aux exigences réglementaires : 30 jours pour clore l'enquête de premier niveau
- Un suivi optimisé des CAPAs à tous les niveaux hiérarchiques
- Une revue d'efficacité avec le retour d'expérience pour réduire les risques d'occurrence
- Une réponse aux exigences des autorités réglementaires qui demandent l'utilisation d'un système "validé"

2.3. DEROULEMENT DU PROJET

Le calendrier du projet est le suivant :

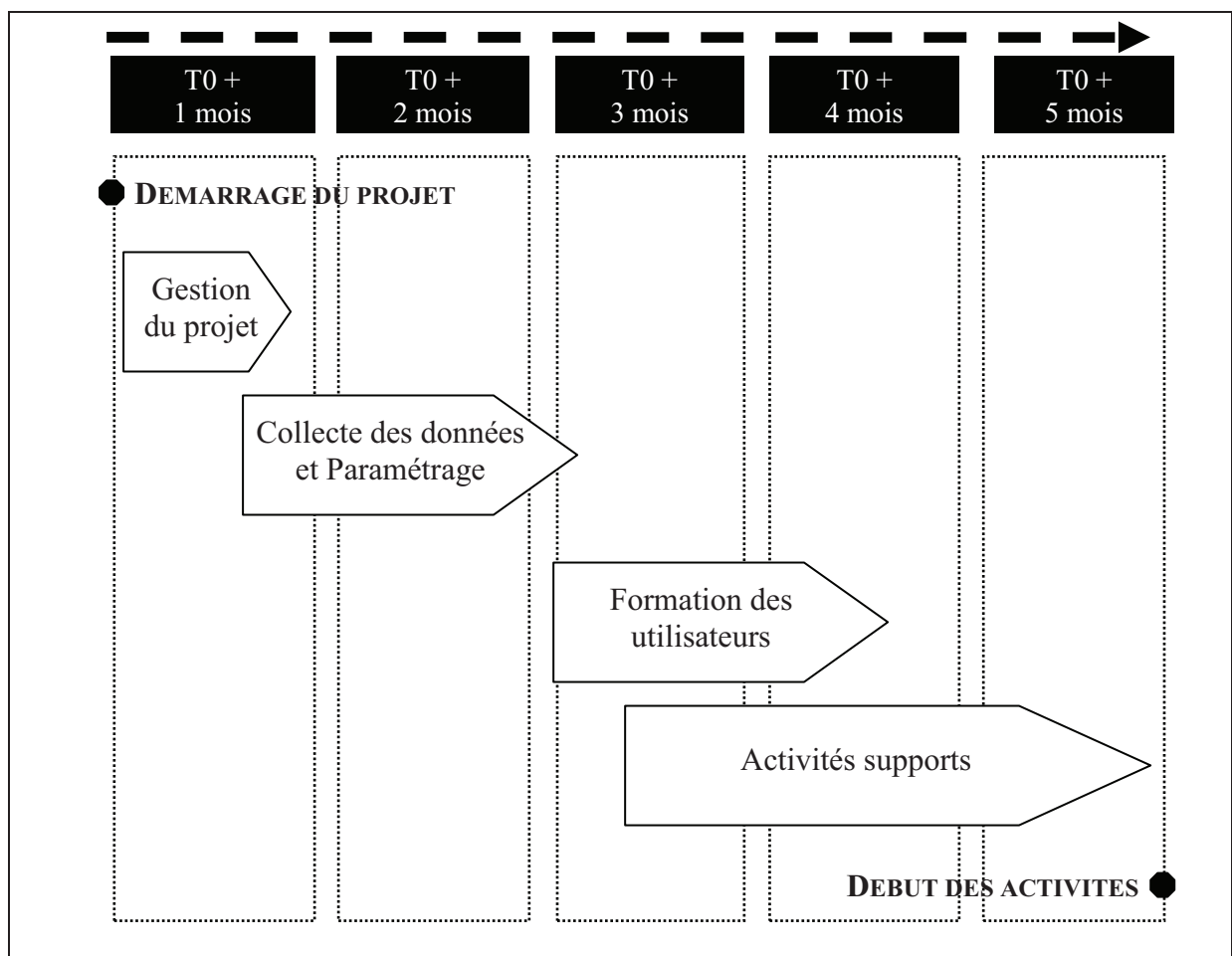


Figure 9 : Calendrier du projet d'amélioration

Le délai prévu pour la mise en place du projet sur le site de production est de 5 mois.

Le projet se découpe en 4 grandes phases qui peuvent plus ou moins se superposées :

- ***Gestion du projet :***

Cela correspond à l'initiation du projet qui débute une réunion d'ouverture avec le chef de projet et les différents responsables du site qui seront impliqués dans la mise en place de ce nouveau système. La réunion a pour but d'expliquer le projet et les changements majeurs qui en découlent.

Ensuite vient l'organisation du projet avec la définition du planning, des activités à réaliser et des rôles de chacun.

Puis il y a le démarrage du projet avec une collecte de données générales du site.

- ***Collecte des données et paramétrage :***

La collecte des données est un élément indispensable pour permettre au système de fonctionner correctement. Cela correspond à la fois au recensement des futurs utilisateurs du système avec leurs droits respectifs et aux paramètres spécifiques au site : les différents secteurs d'activité, les équipements de production ou de mesure et les produits fabriqués sur le site. La collecte des données est réalisée idéalement dans chaque secteur impacté pour permettre l'implication de tous dans ce nouveau système et ainsi qu'il soit bien intégré lors de son démarrage. Une fois que la collecte de toutes ces données est faite, elles sont paramétrées dans un système informatique.

- ***Formation des utilisateurs :***

La formation des futurs utilisateurs est un élément essentiel pour une bonne utilisation du système. Celle-ci se fait en 2 étapes. Il y a tout d'abord la formation des utilisateurs clés c'est-à-dire un petit groupe de personnes issu de différents secteurs

de l'entreprise qui ont pour rôle d'appréhender le nouveau système et de dispenser cette même formation à tous les utilisateurs finaux. De plus, les utilisateurs clés se voient attribuer la tâche d'administrateur du système : ils sont chargés de "faire vivre" le système en le mettant à jour régulièrement. Pour valider cette formation, il est obligatoire faire passer un questionnaire aux participants pour vérifier la bonne compréhension de ce qui a été expliqué pendant celle-ci.

- **Activités supports :**

Tout d'abord il y a la vérification du bon chargement des données du système par une tierce personne.

Puis il faut mettre à jour toute la documentation qui est impactée par le système c'est-à-dire les procédures, les instructions et les enregistrements. Ce support permet de définir le processus et de référencer le mode opératoire de celui-ci. De plus, ces éléments sont régulièrement contrôlés par les autorités lors de leur inspection.

Il ne faut pas oublier de communiquer autour du projet et d'informer les différents responsables de secteur de son avancé par exemple pour confirmer ou annoncer une modification dans la date de démarrage du nouveau système.

Enfin, il y a toutes les activités de validation. La validation correspond à "l'établissement de la preuve, en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés". En pratique cela équivaut à s'assurer de manière documentée que le système fonctionne de manière correcte par rapport à ce qui a été prédéfini.

Phases	Activités	Durée (en jour)
Gestion du projet	Réunion d'ouverture : préparation et exécution	1
	Analyse d'impact / Organisation du projet (planning, activités et rôles)	3
	Démarrage de la collecte des données / Personnalisation du système	3
Collecte des données et paramétrage	Conception pour les utilisateurs	5
	Conception des paramètres du site	10
	Paramétrage des données d'entrée du système	5
Formation des utilisateurs	Utilisateurs clés : Administration du système / Flux des déviations, CAPAs et Revue d'efficacité	5
	Utilisateurs finaux : Flux des déviations, CAPAs et Revue d'efficacité	20*
Activités supports	Vérification des données (utilisateurs et paramètres)	3
	Mise à jour des procédures	10
	Information et communication	2
	Activités de validation	8
	Total	75

* En moyenne il faut une demi-journée de formation par utilisateur final. Le nombre d'utilisateur du système correspond à environ 30% des effectifs.

2.4. MISE EN PLACE DU NOUVEAU SYSTEME

2.4.1. Définition du système

Il s'agit d'une solution informatique de pointe développée en interne principalement focalisée sur le transfert d'informations liées à la résolution des déviations qualité sur les sites de production. De plus, un filtrage adapté des déviations permet de partager les déviations saillantes avec les directions opérationnelles pour faciliter leur résolution de manière globale et éviter leur récurrence.

Cet outil "tout-en-un" permet de travailler sur une seule architecture facilitant l'accès aux utilisateurs. Ce système permet un accès immédiat à toutes les données existantes par ailleurs, évitant ainsi la redondance de saisie d'information, et donc des erreurs.

L'implémentation de cet outil permet d'harmoniser et d'améliorer les pratiques avec une bonne coordination, une rapidité de réponse et donc la mise en place immédiate des plans d'action.

Le système a été développé en prenant en compte toutes les réglementations applicables que ce soit d'un point de vue métier ou informatique. Ainsi, ce système est en conformité avec les règles des Bonnes Pratiques de Fabrication Européenne et US et avec les retombées du 21 CFR part 11.

Les réglementations suivantes sont applicables à l'utilisation du système :

- GMP Volume 4 - EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 03 October 2005 (= Guide européen des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, 3 Octobre 2005) :
 - Partie I - Basic Requirements for Medicinal Products (= Exigences fondamentales pour la fabrication de médicaments)

- Partie II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials (= Exigences fondamentales pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments)
- Annexe 11 – Computerized Systems (= Systèmes informatisés)
- 21 CFR 211 – Current Good Manufacturing Practices for Finished Product (= Bonnes Pratiques de Fabrication pour les produits finis)

Ce système répond aux besoins d'une gestion intégrée pour le suivi des déviations qualité. De plus, c'est un outil de remontée d'informations ajustable à tous les niveaux de l'entreprise pour faciliter les bilans et détecter les secteurs d'amélioration : ateliers de production, direction qualité du site ou direction du site.

En général, 3 personnes sont impliquées dans le traitement d'une déviation et des CAPAs correspondantes. Ce système répond aux besoins d'accélérer les démarches et d'améliorer la communication entre toutes les personnes impliquées dans la boucle de traitement d'une déviation jusqu'à sa clôture. Cette gestion optimisée du travail d'équipe permet d'impliquer rapidement tous les acteurs et d'uniformiser la manière de traiter toutes les déviations, quelque soit la nature de leurs impacts sur les produits.

2.4.2. Utilisation du système

L'approche de ce système est basée sur 4 flux :

- La déclaration et l'enregistrement de la déviation et des actions immédiates prises pour corriger les conséquences de la déviation observée
- L'investigation pour comprendre et expliquer la déviation
- La mise en place de CAPAs qui visent à empêcher la répétition des déviations
- La mesure d'efficacité des corrections, des actions correctives et préventives mises en place

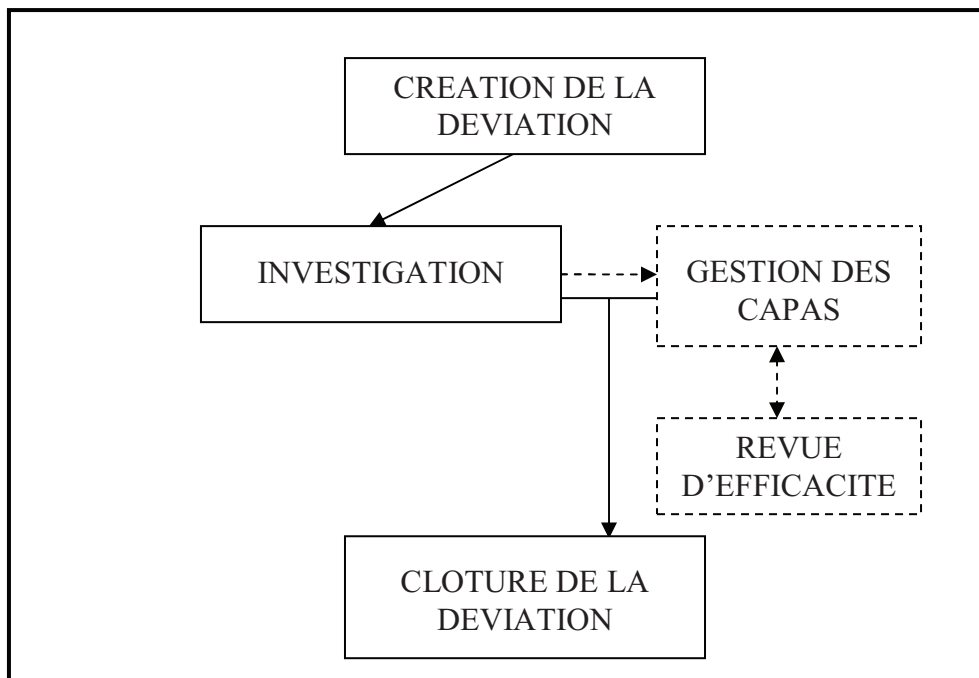


Figure 10 : Schéma organisationnel de la gestion d'une déviation

- **GESTION DE LA DECLARATION D'UNE DEVIATION**

La logique de création d'une déviation se fait avec 2 étapes de validation :

- Création de la déviation
- Acceptation et évaluation de la déviation par le responsable de secteur pour débiter l'investigation

La déclaration d'une déviation nécessite 2 acteurs : un créateur de la déviation et un responsable de secteur. Lors de l'observation d'une déviation, la personne ayant les droits de créateur pour une déviation enregistre le détail correspondant à la déviation. Le créateur de la déviation peut ensuite envoyer cette déviation à un responsable de secteur. Par défaut, un responsable de secteur est proposé par le système. Une fois envoyé, un numéro d'identification est attribué à la déviation.

Immédiatement, le responsable de secteur reçoit un e-mail de notification pour l'inviter à rentrer dans le système. Il peut alors prendre connaissance de la déviation, ajouter des informations, apporter des modifications, corriger des erreurs dans la description de la déviation et modifier ou ajouter des produits impactés par la déviation.

Le responsable de secteur peut alors demander plus d'informations au créateur de la déviation, rejeter la déviation ou accepter et évaluer la déviation. L'acceptation et l'évaluation de la déviation entraîne l'envoi d'une notification par e-mail à l'expert qualité pour l'inviter à remplir les champs liés à l'investigation. Par défaut, l'expert qualité est désigné par le système. C'est une personne faisant partie du secteur Assurance Qualité.

Si le responsable de secteur n'a pas accepté et évalué la déviation dans un délai prédéfini, il reçoit un e-mail de rappel pour l'inviter à faire son action.

- **GESTION DE L'INVESTIGATION**

Après la déclaration et l'acceptation de la déviation, l'expert qualité désigné par le responsable de secteur accède à la partie investigation.

Au début de l'investigation, l'expert qualité juge du besoin de réaliser une investigation. Le choix suivant s'offre à l'expert qualité :

- S'il considère qu'il n'y a pas besoin d'investigation, la déviation est close et un rapport de déviation est édité par le système qui envoie une notification au responsable de secteur ainsi qu'au créateur de la déviation pour information
- Si l'expert qualité lance une investigation, le système lui propose en fonction de la localisation de la déviation la personne responsable de l'investigation

Le directeur qualité du site reçoit une notification par e-mail en fonction des critères d'évaluation du risque : si l'impact qualité de la déviation présente une sévérité majeure ou sévère.

L'expert qualité et le responsable de l'investigation peuvent alors renseigner le contenu de l'investigation dans des étapes. Le choix du nombre d'étapes dépend de la volonté du responsable d'investigation. Chaque étape est associée à un membre de l'investigation qui doit renseigner la description et la conclusion de son enquête.

Il est possible d'éditer un rapport intermédiaire à tout moment au cours de l'investigation. C'est obligatoire, selon la réglementation qualité en vigueur d'en éditer un si l'investigation n'est pas clôturée avant 30 jours à compter de la date d'enregistrement de la déviation. Pour cela, le système envoie une notification au responsable de l'investigation et à l'expert qualité à 30 jours.

Quelque soit le délai, lors de la clôture de l'investigation par l'expert qualité ou le responsable de l'investigation, le système édite un rapport d'investigation. Cependant, 2 personnes différentes doivent obligatoirement signer le rapport lié à la clôture de l'investigation. Si un signataire rejette le rapport, celui-ci est effacé du système et il est nécessaire de compléter l'investigation et de rééditer une nouvelle fois un rapport d'investigation.

- **GESTION D'UNE CAPA**

La création de CAPAs dans le système est faisable dès que l'expert qualité décide de mener une investigation pour traiter la déviation. Il n'est pas possible de créer une CAPA si l'expert qualité décide que le traitement de l'événement ne mérite pas d'investigation.

Selon les droits attribués à chaque acteur du site, le traitement des CAPAs nécessitera plus ou moins d'étapes de traitement. Il existe 2 types de créateurs de CAPAs selon que la personne fasse partie ou non de l'assurance qualité.

Flux CAPA pour les personnes appartenant à l'AQ avec 2 étapes de validation:

- Création d'une CAPA
- Implémentation de la CAPA par le responsable de l'implémentation

Flux CAPA pour toutes autres personnes ayant des droits de créateur de CAPA avec 4 étapes de validation :

- Création d'une CAPA
- Évaluation de la CAPA par le responsable de l'implémentation
- Approbation de la CAPA par l'expert qualité
- Implémentation de la CAPA par le responsable de l'implémentation

Dans tous les cas, il est possible d'ajouter 2 étapes supplémentaires dans le flux CAPA : demander une approbation budgétaire auprès du directeur du site et demander la confirmation de l'implémentation par l'expert qualité, CAPA par CAPA.

Le 1^{er} flux CAPA permet de traiter rapidement les CAPAs puisqu'il a 2 étapes de moins que le 2nd flux.

Lors de la création d'une CAPA, le créateur de CAPAs décrit l'action qu'il préconise d'implémenter, précise le type de CAPA concerné (Correction, Action Corrective, Action Préventive) ainsi que la date planifiée pour l'implémentation de la CAPA et le responsable d'implémentation de celle-ci. Le créateur de la CAPA peut ainsi soumettre la CAPA au responsable de l'implémentation. Cette action engendre l'envoi de notifications à l'expert qualité et au responsable de l'implémentation.

Le responsable d'implémentation détaille les ressources prévues pour l'implémentation dans la section d'évaluation à laquelle il a accès. Il peut enregistrer son évaluation, demander plus d'informations au créateur de la CAPA ou évaluer cette CAPA et demander l'approbation de l'expert qualité. Cette étape engendre l'envoi d'une notification à l'expert qualité. Enfin, il peut également demander une approbation budgétaire au directeur du site pour valider une CAPA vis à vis des investissements à réaliser, le directeur du site peut alors rejeter ou approuver la CAPA.

L'expert qualité a ensuite la main pour demander de vérifier et de confirmer, plus tard, l'implémentation de la CAPA. L'expert qualité peut aussi demander plus d'informations au responsable de l'implémentation. Enfin, il peut rejeter ou approuver la CAPA et demander l'approbation d'autres acteurs en ajoutant un approbateur spécifique dans le circuit d'approbation de la CAPA. Par exemple, une personne responsable de la maintenance pourrait avoir son mot à dire pour une question spécifique à la maintenance. Le rejet de la CAPA entraîne sa clôture.

Le responsable de l'implémentation se charge d'implémenter la CAPA qui a été définie par le créateur de la CAPA. Si il n'a pas implémenté la CAPA à la date planifiée, le créateur de la CAPA et le responsable de l'implémentation reçoivent un e-mail de rappel. Le responsable de l'implémentation peut enfin déclarer que la

CAPA a été implémentée ou annuler son implémentation. Dans tous les cas, l'expert qualité et le créateur de la CAPA sont notifiés par e-mail de sa décision.

Une fois la CAPA implémentée, si demandée, l'expert qualité vient vérifier et confirme l'implémentation dans le système ou demande plus d'informations au responsable de l'implémentation au sujet de cette dernière.

- ***GESTION D'UNE REVUE D'EFFICACITE***

Il est possible de créer une revue d'efficacité si des CAPAs ont été créées pour une déviation particulière.

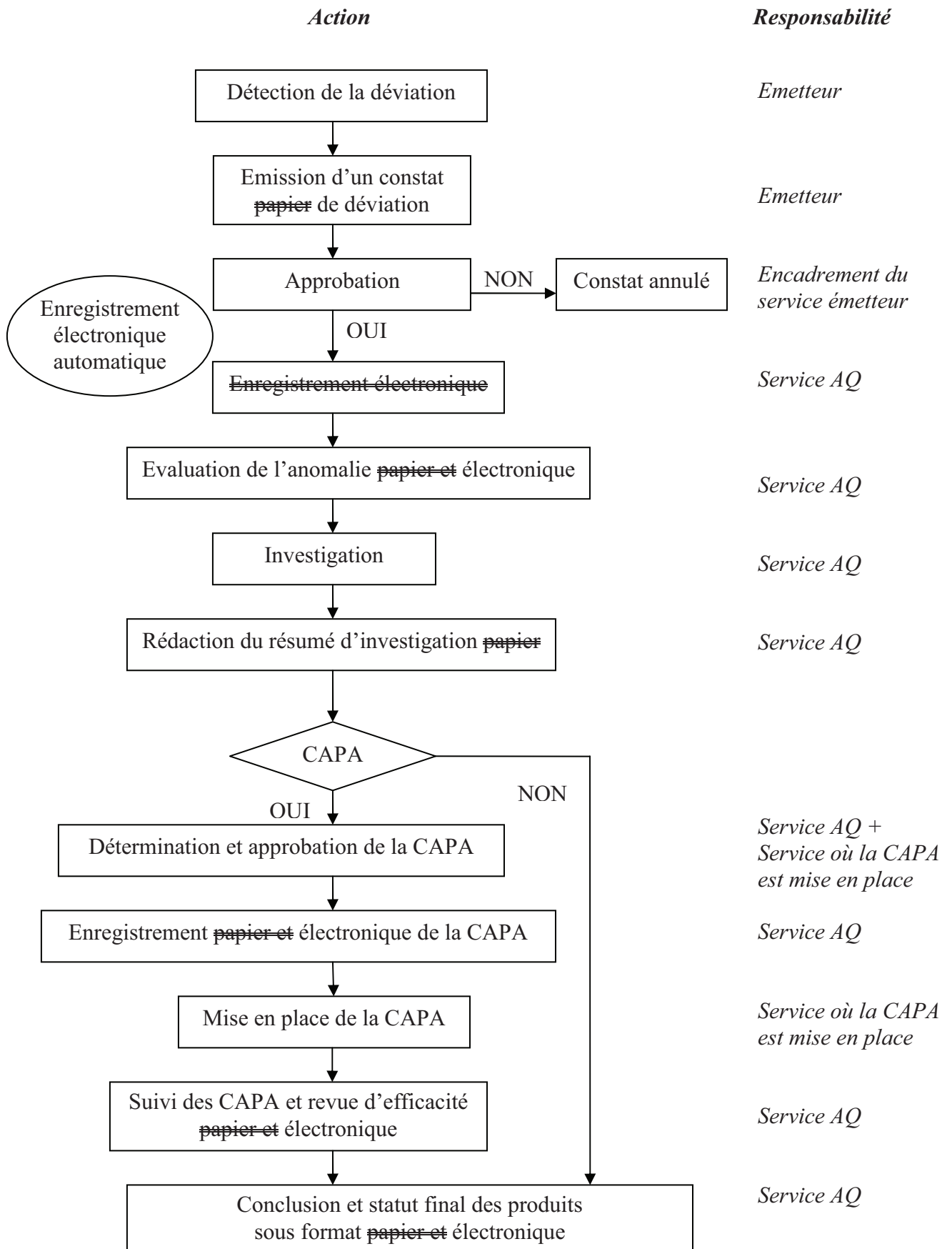
L'expert qualité peut demander d'effectuer une revue d'efficacité selon des critères qu'il veut voir apparaître dans le compte rendu d'analyse.

Il planifie une date d'échéance pour que le responsable de la revue d'efficacité rende son rapport. Le responsable de la revue d'efficacité se charge d'effectuer une étude et peut rentrer ses résultats comme pièces jointes d'un document et déclarer que la revue d'efficacité est réalisée. S'il n'enregistre pas ses résultats à la date prévue par l'expert qualité, ce dernier et le responsable de la revue d'efficacité reçoivent un e-mail de notification.

L'expert qualité juge du travail réalisé par le responsable de la revue d'efficacité afin de déclarer la ou les CAPAs attachées à la revue d'efficacité comme efficaces ou non efficaces et cela clôt la revue d'efficacité. Le responsable de la revue d'efficacité et le responsable de l'implémentation des CAPAs correspondantes sont notifiées par e-mail de la clôture.

Si toutefois l'expert qualité ne veut pas se prononcer sur l'efficacité des CAPAs, il peut demander une nouvelle évaluation au responsable de la revue d'efficacité à une date ultérieure.

2.4.3. Comparaison des 2 systèmes



L'utilisation de ce nouveau système se calque l'identique au niveau des flux de validation et d'information par rapport au système actuel.

La différence fondamentale est la suppression de l'utilisation du papier.

2.4.4. Evaluation de la déviation qualité

L'évaluation de la déviation fait partie intégrante de l'investigation. Elle se base sur l'AMDEC puisque ce processus de traitement impose de coter la sévérité de l'impact d'une déviation, de sa probabilité d'apparition et de la capacité à le détecter :

- L'évaluation de la sévérité de l'impact d'une déviation et de son occurrence renseigne le niveau de risque associé
- Le niveau de risque associé à la détectabilité de la déviation définit le niveau de déviation ou criticité
- La revue des déviations majeures et critiques doit être effectuée régulièrement par l'équipe de direction du site

L'utilisation de matrices communes permet de formaliser et d'uniformiser l'évaluation des déviations. La gestion de cette évaluation par le département qualité d'un site se base sur la mesure de la sévérité, de l'occurrence et de la détectabilité. En ressortent le niveau de risque et le niveau de déviation correspondant.

Sévérité de l'impact X Occurrence = Niveau de risque

Niveau de risque X Détectabilité = Niveau de déviation

- **SEVERITE**

L'évaluation de la sévérité d'une déviation permet d'évaluer l'importance de l'impact d'une défaillance potentielle ou d'un risque.

Au fil de l'investigation, l'expert qualité peut délimiter de manière efficace les contours de la déviation et effectuer une évaluation affinée de la sévérité réelle de l'impact de la déviation.

La cotation de la sévérité est faite selon 4 niveaux :

- Mineure
- Modérée
- Majeure
- Sévère

- ***OCCURENCE***

L'évaluation de l'occurrence d'une déviation permet d'évaluer la probabilité qu'il ait lieu et qu'il se répète à l'avenir.

L'évaluation réelle de l'occurrence, effectuée une fois que l'investigation touche à sa fin, s'appuie sur la compréhension de la déviation et sa probabilité de répétition.

On compte 5 niveaux d'occurrence :

- Extrêmement rare
- Rare
- Occasionnelle
- Probable
- Quasi certaine ou inconnue

- ***NIVEAU DE RISQUE***

Le niveau de risque est la combinaison de la sévérité de l'impact d'une déviation à sa probabilité d'occurrence.

La résultante de cette matrice est caractérisée par un niveau de risque Faible / Modéré / Élevé.

Niveau de risque					
		Sévérité			
		Mineure	Modérée	Majeure	Sévère
Probabilité d'occurrence	Quasi certaine ou inconnue	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé
	Probable	Modéré	Modéré	Elevé	Elevé
	Occasionnelle	Faible	Modéré	Elevé	Elevé
	Rare	Faible	Modéré	Modéré	Elevé
	Extrêmement rare	Faible	Faible	Modéré	Modéré

- **DETECTABILITE**

La détectabilité est la capacité à découvrir ou déterminer l'existence, la présence ou le fait d'un risque.

On distingue 3 niveaux pour la cotation de la détectabilité :

- Faible
- Modéré
- Elevé

- **NIVEAU DE DEVIATION**

Le niveau de déviation est la combinaison du niveau de risque d'une déviation à sa détectabilité.

La résultante de cette matrice est caractérisée par un niveau de déviation Mineur / Majeur / Critique.

Niveau de déviation				
		Niveau de risque		
		Faible	Modéré	Élevé
Détectabilité	Faible	Majeur	Critique	Critique
	Modérée	Mineur	Majeur	Critique
	Élevée	Mineur	Mineur	Majeur

On distingue 3 types de déviation selon leur criticité :

- **Déviatiion critique** : correspond à une déficience d'un produit, d'un système ou d'un service qui peut affecter de manière significative la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un produit ou qui peut engendrer une menace pour la santé
- **Déviatiion majeure** : correspond à une déviation non critique, qui affecte potentiellement la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un produit, ou la capacité de répondre aux exigences liées aux BPF
- **Déviatiion mineure** : c'est une déviation non classée comme critique ou majeure, qui impacte potentiellement un système lié aux BPF, une utilité, un équipement, un produit, un composant, un environnement ou de la documentation, mais qui n'affecte pas la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un produit

2.5. BILAN

La mise en place d'un tel projet est essentiel pour permettre une amélioration continue du processus de gestion des déviations qualité et des CAPAs. Le passage à un outil informatique apporte un bénéfice significatif pour le site de production surtout en matière de rapidité de communication.

Néanmoins, que ce soit les investigations liées à une déviation qualité ou le choix des actions correctives et préventives, ceux-ci restent du ressort des personnes et donc l'erreur "humaine" reste toujours partie intégrante de ce processus.

CONCLUSION

La maîtrise des risques qualité est l'un des objectifs majeurs des entreprises, quel que soit leur secteur d'activité. Néanmoins lorsqu'il s'agit d'une entreprise pharmaceutique, cela revêt une plus grande importance, dans la mesure où le produit commercialisé est un médicament, ce qui par conséquent touche au domaine de la santé publique. La mise en place d'une gestion stricte et rigoureuse des risques relatifs à une déviation qualité est donc nécessaire pour tout établissement pharmaceutique garant de la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments mis sur le marché.

La politique qualité mise en place dans les industries pharmaceutiques concernant la gestion des déviations qualité vise à apprécier dès la description de l'anomalie, les conséquences sur le produit. Chaque déviation est évaluée afin de définir sa criticité, et ainsi d'en adapter son traitement, garantissant de ce fait un produit libéré exempt de risque.

Bien que les déviations qualité constituent un facteur limitant de la qualité, elles représentent toutefois un élément indispensable à l'amélioration de celle-ci au sein des entreprises.

BIBLIOGRAPHIE

[1] F. TARABAH, Cours du Master Management de la Qualité, Le concept de la qualité, 2011

[2] Bonnes Pratiques de Fabrication, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Bulletin officiel N°2011/8 bis fascicule spécial, Paris

[3] <http://www.ich.org/> (site consulté en janvier 2012)

[4] <http://www.afssaps.fr/Activites/Engagement-europeen-et-international/Engagement-international/Engagement-international/ICH> (site consulté en janvier 2012)

[5] <http://www.iso.org/iso/fr/qmp> (site consulté en janvier 2012)

[6] <http://management-qualite.com/> (site consulté en janvier 2012)

[7] P. TCHORELOFF, Cours du Master Management de la Qualité, La méthode de résolution de problème, 2010

[8] I. MIRASSOU ARRIPE, Thèse, Le traitement des anomalies dans les industries pharmaceutiques, 2004

[9] F. TARABAH, Cours du Master Management de la Qualité, Les outils de base de résolution des problèmes, 2011

[10] A. ARDOUIN, Thèse, Les outils qualité : moteurs de l'amélioration continue au sein de l'assurance qualité, 2008

[11] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, Méthodes et Outils des démarches qualité pour les établissements de santé, ANAES, Paris, 2000

[12] P. TCHORELOFF, Cours du Master Management de la Qualité, Analyse de risque en milieu industriel, 2011

[13] <http://web-serv.univ-angers.fr/docs/etudquassi/AMDEC.pdf> (site consulté en janvier 2012)

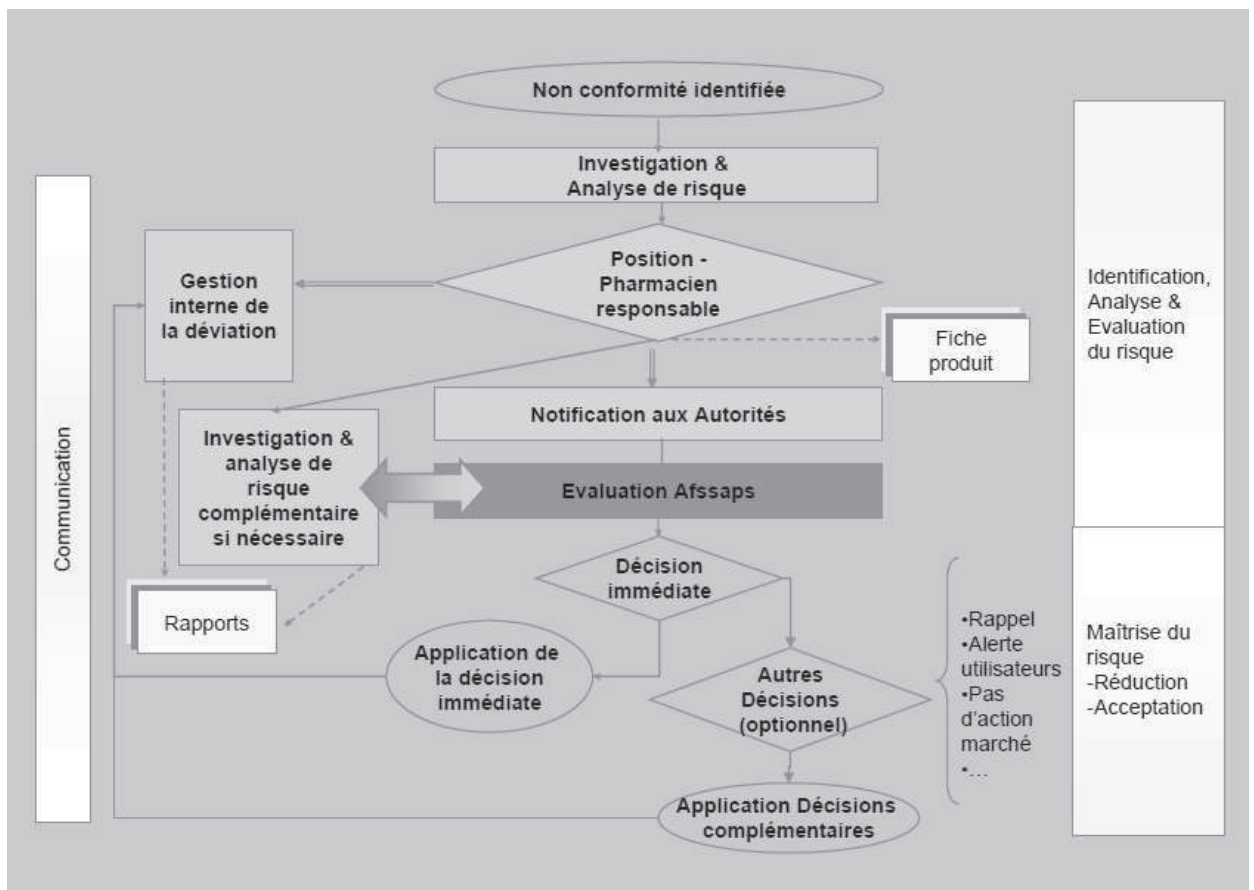
[14] http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm (site consulté en janvier 2012)

[15] C. DU PERRAY – LE CONTE, Thèse, L'amélioration continue au service de la Qualité dans l'industrie pharmaceutique – Mise en application pour optimiser la gestion des déviations et des investigations associées par un service Assurance Qualité, 2010

[16] *Intranet Sanofi – Site de production Le Trait - Global Quality Homepage* (site consulté en septembre 2011)

ANNEXES

Annexe 1 Principe général du management du risque qualité



Annexe 2 Exemple d'un barème de cotation pour l'AMDEC

Tableau 1 – Indice de fréquence F (1)	
Valeurs de F	Fréquence d'apparition de la défaillance
1	Défaillance pratiquement inexistante sur des installations similaires en exploitation, au plus un défaut sur la durée de vie de l'installation.
2	Défaillance rarement apparue sur du matériel similaire existant en exploitation (exemple : un défaut par an) ou Composant d'une technologie nouvelle pour lequel toutes les conditions sont théoriquement réunies pour prévenir la défaillance, mais il n'y a pas d'expérience sur du matériel similaire.
3	Défaillance occasionnellement apparue sur du matériel similaire existant en exploitation (exemple : un défaut par trimestre).
4	Défaillance fréquemment apparue sur un composant connu ou sur du matériel similaire existant en exploitation (exemple : un défaut par mois) ou Composant d'une technologie nouvelle pour lequel toutes les conditions ne sont pas réunies pour prévenir la défaillance, et il n'y a pas d'expérience sur du matériel similaire.
(1) L'indice de fréquence F est établi pour chaque association composant, mode, cause.	

Tableau 2 – Indice de gravité G	
Valeurs de G	Gravité de la défaillance (1)
1	Défaillance mineure : aucune dégradation notable du matériel (exemple : $Tl \leq 10$ min).
2	Défaillance moyenne nécessitant une remise en état de courte durée (exemple $10 \text{ min} < Tl \leq 30$ min).
3	Défaillance majeure nécessitant une intervention de longue durée (exemple $30 \text{ min} < Tl \leq 90$ min) ou Non-conformité du produit, constatée et corrigée par l'utilisateur du moyen de production.
4	Défaillance catastrophique très critique nécessitant une grande intervention (exemple $Tl > 90$ min) ou Non-conformité du produit, constatée par un client aval (interne à l'entreprise) ou Dommage matériel important (sécurité des biens).
5	Sécurité/Qualité : accident pouvant provoquer des problèmes de sécurité des personnes, lors du dysfonctionnement ou lors de l'intervention ou Non-conformité du produit envoyé en clientèle.
(1) L'effet de la défaillance s'exprime en termes de durée d'arrêt, de non-conformité de pièces produites, de sécurité de l'opérateur. Tl : temps d'interruption.	

Tableau 3 – Indice de non-détection <i>D</i>	
Valeurs de <i>D</i>	Non-détection de la défaillance (1)
1	Les dispositions prises assurent une détection totale de la cause initiale ou du mode de défaillance, permettant ainsi d'éviter l'effet le plus grave provoqué par la défaillance pendant la production.
2	Il existe un signe avant-coureur de la défaillance mais il y a risque que ce signe ne soit pas perçu par l'opérateur. La détection est exploitable .
3	La cause et/ou le mode de défaillance sont difficilement décelables ou les éléments de détection sont peu exploitables. La détection est faible .
4	Rien ne permet de détecter la défaillance avant que l'effet ne se produise : il s'agit du cas sans détection .
(1) Signes avant-coureurs : bruit, vibration, accélération, jeu anormal, échauffement, visuel...	

Annexe 3 Définition et évaluation des déviations qualité définies dans le système d'amélioration

Table de sévérité de l'impact

		Sévérité de l'impact			
		Mineure	Modérée	Majeure	Sévère
Qualité industrielle pharmaceutique	Impact de l'exposition au produit sur la santé	Le défaut ne génère pas d'effets secondaires sur la santé. Il peut générer un impact négatif sur le marché en terme d'image.	Le défaut a un impact sur la santé mais ne se révèle pas de classes I ou II.	Le défaut peut conduire à un effet secondaire ou à un traitement incomplet et n'est pas un défaut de classe I.	Le défaut peut être à l'origine d'un risque sérieux pour la santé voire potentiellement porter atteinte à la vie.
			Il y a très peu de risque pour qu'une exposition au produit défectueux provoque des effets secondaires pour la santé.	L'exposition au produit défectueux pourrait causer un effet secondaire réversible ou présenter de façon isolée un risque d'effet secondaire sérieux.	L'exposition au produit défectueux peut provoquer de sérieux effets secondaires susceptibles d'entraîner la mort.
	Exemples	Rendement hors normes, erreur de marquage : manque le prix sur l'étui.	Erreur de marquage : manque point sur l'étui (indicateur de remboursement) ; erreur de mention sur une face de l'étui.	Durée de stockage d'un produit trop longue dans le mélangeur, demandant une analyse complémentaire ; Grille non intègre lors du tamisage.	Un poinçon différent des autres dans le jeu de poinçons utilisé ; Échange de matières premières entre 2 venues d'un lot.
Conformité avec les dossiers et les BPF		Oui	Non	Non	Non

Table d'occurrence

Probabilité d'occurrence de l'événement					
Cotation	Extrêmement rare	Rare	Occasionnelle	Probable	Quasi certaine ou inconnue
Définition	N'est jamais arrivé dans l'unité avant et ne devrait jamais arriver ailleurs.	N'est jamais arrivé dans l'unité avant mais aurait pu arriver ailleurs.	Est arrivé une fois dans l'unité.	Est arrivé quelques fois dans l'unité.	Est arrivé plusieurs fois dans l'unité.
Fréquence de l'événement	Première fois que l'événement est observé.	Événement isolé.	Événement observé au maximum 1 fois par mois ou par campagne.	Événement observé 2 à 4 fois par mois ou par campagne. Répétition aléatoire de l'événement dans différents lots de l'unité.	Événement observé plus de 5 fois par mois ou par campagne. Le lot précédent et/ou suivant est aussi impacté par l'événement.

Table de détectabilité

Détectabilité de l'événement			
	Faible	Modérée	Élevée
Explication	Vraisemblablement non détecté avant utilisation par le patient ou le client.	Vraisemblablement détecté lors de la distribution ou par la personne qui manipule le produit (personnel médical) ou par le patient (odeur, couleur, apparence).	Forte probabilité de détecter et de rejeter le défaut.
Exemples	Contrôle aléatoire. Difficile à détecter.	Contrôle à 100% par un équipement automatique dont la performance est significativement différente de 100% ou contrôle partiel (IPC, statistiques).	Contrôle à 100% par un équipement automatique dont la performance est proche de 100%.

LA GESTION DES DEVIATIONS QUALITE SUR UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

RESUME

L'industrie pharmaceutique est soumise à de nombreuses exigences, notamment en matière de qualité. Ainsi, pour garantir l'efficacité et l'innocuité du produit pour le patient, une gestion optimale des déviations qualité est essentielle. La méthodologie de traitement de ces déviations qualité se base sur l'investigation ainsi que sur la mise en place d'un plan d'action et de la mesure de son efficacité. Néanmoins, la résolution de certaines déviations peut être plus difficile à obtenir c'est pourquoi il est parfois utile de s'appuyer sur des outils qualité. La responsabilité de ce processus revient au service Assurance Qualité. Sa mission est de mettre en place un système de management de la qualité performant. Pour répondre aux attentes des autorités et pour optimiser l'efficacité de ce processus, la mise en place d'un projet d'amélioration continue de la gestion des déviations qualité permet d'atteindre cet objectif.

MOTS CLES

QUALITE – OUTILS – AMELIORATION CONTINUE – DEVIATION – CAPA –
REVUE D'EFFICACITE